

27. JAHRESTAGUNG DER GESELLSCHAFT FÜR NEUROPÄDIATRIE
29. – 31. März 2001
VCC FESTSPIELHAUS RECKLINGHAUSEN
 Präsident: Prof. Dr. med. Fuat Aksu

Deutsche Abstracts

INHALTSVERZEICHNIS:

- I. FORTBILDUNGSPROGRAMM / ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE: I. Diagnostik
- II. SATELLITENSYMPOSIUM (IPSEN Pharma und MERZ Pharma):
Cerebralparese und Botulinum Toxin - Update
- III. WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM:
Neurogenetik / Mentale Retardierungssyndrome
Neurogenetik / Mentale Retardierungssyndrome
Myelin / MRI / MRS
Neuromuskuläre Erkrankungen
- IV. SATELLITENSYMPOSIUM (DESITIN Arzneimittel GmbH):
Stellenwert des Oxcarbazepins in der Therapie kindlicher Epilepsien
- V. WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM:
Neurogenetik
Neurometabolische Erkrankungen
Freie Themen I
Freie Themen II
Epilepsien
- VI. SATELLITENSYMPOSIUM (JANSSEN-CILAG Pharma):
Kinderepileptologie – Update
- VII. FORTBILDUNGSPROGRAMM / ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE: II. Therapie

AUTORENVERZEICHNIS :

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Abdul-Khaliq H. et al, P79 | Döbler-Neumann M. et al, P60 |
| Aksu F., V39 | Döderlein L., V13 |
| Baethmann M. et al, P56 | Ebert D. et al, P51 |
| Bast T. et al, P38 | Ebinger F. et al, P21, P93 |
| Baumann M. et al, V25 | Edelmann M., V51 |
| Baumeister F.A.M. et al, V56 | Epplen J.T., V43 |
| Baumgarten-Walczak A. et al, P1 | Eyre J.A., V7 |
| Beck M., V54 | Fang J. et al, P 59a |
| Bernert G. et al, V30 | Freivogel S., V9 |
| Berweck S. et al, P85, V10 | Felderhoff U. et al, V58 |
| Berz K. et al, P7 | Feldmann E. et al, P36 |
| Bittigau P. et al, P12 | Feldmann R. et al, P27 |
| Bode H., V83 | Fiedler B. et al, P89 |
| Boltshauser E., V8 | Gerber A. et al, P55 |
| Bönnemann C., V41 | Gillessen-Kaesbach G., V17 |
| Borusiak P. et al, V76 | Grohmann K. et al, V6 |
| Botsch M. et al, P22 | Groß-Selbeck G., V80 |
| Brandl U., V81 | Gruber-Sedlmayr U. et al, P46 |
| Bußmann C. et al, P3 | Guertsen E. et al, P58 |
| Capone Mori A. et al, P48 | Haas D., V22 |
| Christen H-J., V5 | Hahn A. et al, V72 |
| Debus O. et al, V74, P32, P82 | Handwerker G. et al, P95 |
| Deimling F.v. et al, P29 | Hasselmann O. et al, P17 |
| DellaMarina A. et al, P23 | Häusler M. et al, V69, P68 |
| Dietz B. et al, P97 | Haverkamp F. et al, V66 |
| Dobe M. et al, P87 | Hein G et al, P61 |

Herrmann G. et al, P19
Herrmann J. et al, V62
Heubrock D. et al, P45
Hoeltzenbein M. et al, P50
Hoffmann F.G., V52
Holtmann M. et al, V63
Hoppen T. et al, P66
Horsthemke B. V16
Hötting K. et al, V3
Hubmann M. et al, P62
Huppke P. et al, V44
Jacobi G. et al, V71
Jansma C. et al, P 65a
Kaiser U. et al, P18
Karch D., V82, V85
Karch S. et al, P70
Kieslich M. et al, V70, P75
Kirschner J. et al, V32
Klepper J. et al, P63, V15
Kloss S. et al, P4
Kluger G., V79
Klusmann A. et al, P74
Knaap van der S., V47
Kohl B. et al, P8
Kohlschütter A., V20
Köhring J. et al, P35
Kölfen W. et al, V77
Kölker S. et al, V50, V59
König S. et al, V78
Korall H. et al, V 45, P57
Korn-Merker E., V38
Köster S. et al, P73
Krägeloh-Mann I., V2
Kreuz F.R., P47
Kroepfl T. et al, P64
Kurlemann G., V37
Kutschke G. et al, P39
Laass M.W. et al, P94
Leiz S. et al, P2
Linder M. et al, V46, V68
Longin E. et al, P14
Ludwig S. et al, V64
Lutz T. et al, P30
Maisch U.S. et al, P40
Mall V. et al, V12, V61
Marquard K. et al, P52
Martin F. et al, V67
Mayatepek E., V53
Maydell v.B. et al, P72
Mayrhofer H., V1
Meinecke P., V18
Mellies U. et al, V29, P24
Mennicke K. et al, P81
Merkenschlager A. et al, P76
Meyer K. et al, P49
Moers v. A. et al, V34
Muenke M., V21
Mühe C. et al, P43
Müller-Deile K. et al, P25
Neubauer B.A., V78
Neumann R. et al, P28
Niederhofer H. et al, P92
Omran H. et al, V60
Oppermann J. et al, P5
Papastergiou E. et al, P34
Penzien J.M. et al, V49
Peters V. et al, P 60a
Philippi H. et al, V75
Plecko B. et al, V23
Poppe M. et al, P26
Pöppelmann M. et al, P88
Pyper A. et al, P96
Ramelli G.P. et al, P53
Reitz C. et al, P71
Romein E. et al, P90
Ropers H.H., V19
Rose M. et al, P69
Rosenbaum T. et al, P86
Runde J. et al, P10
Schara U. et al, V35
Schelle A. et al, P42
Schilling S. et al, V28
Schlösser R. et al, P67
Schlüter B. et al, P44
Schmidt J. et al, P65
Schreiber G. et al, P31
Schulte-Baukloh H. et al, P84
Schwake C. et al, V31
Schwerin A. et al, P59
Springer S. et al, P16
Staudt M. et al, V57, P77
Stein S. et al, P91
Steinlin M. et al, V65
Stephani U., V36
Stöckler-Ipsiroglu S. et al, V55
Straßburg H.M., V84
Sträter R. et al, P80
Straub V. et al, V33
Tedroff K., V14
Teich M. et al, P15
Treiss I. et al, P13
Troitzsch D. et al, P83
Tsiakou M. et al, P37
Tzitiroidou M. et al, P9
Utzig N. et al, P41
Voit T., V40
Waltz S. et al, V73
Weber P. et al, P54
Weis R. et al, P11
Weller S. et al, P33
Wilichowski E. et al, V26
Wilken B. et al, V24
Wissel J., V11
Wohlmann S. et al, P6
Wolf N.I. et al, V27, V48
Wruk M. et al, P78
Zafeiriou DI et al, V4
Zakrzewski J. et al, P20
Zerres K., V42

FORTBILDUNGSPROGRAMM

ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE: I. Diagnostik

V1 Ätiologische Abklärung bei Entwicklungsstörungen – vom Symptom zur Diagnose

Heidi Mayrhofer

Univ.-Kinderklinik Tübingen, Abt. für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie

Die entwicklungsneurologische Diagnostik basiert auf 4 essentiellen Bausteinen. Dazu gehört 1. die ausführliche Perinatal-, Entwicklungs- und Krankheitsanamnese, 2. die Entwicklungsbeurteilung (motorisch, sprachlich, kognitiv, sozial-emotional), 3. der neurologische Befund und 4. der somatische Befund. Um Symptome richtig erkennen, einordnen und werten zu können, darf auf keinen dieser Bausteine verzichtet werden. Erst aus der Zusammenschau aller Daten und Befunde kann eine entwicklungsneurologische Diagnose gestellt werden und weitere zielgerichtete medizinische Diagnostik (apparativ oder laborchemisch), entwicklungstherapeutische und Fördermaßnahmen geplant werden. In dem Referat werden Strategien und Techniken für eine solche entwicklungsneurologische Untersuchung und ätiologische Diagnostik im Säuglings- und Vorschulalter dargestellt und anhand von Fallbeispielen auf Warnsymptome und typische Entwicklungs- und Verhaltensstörungen eingegangen.

V2 Stellenwert der kernspintomographischen Diagnostik bei kognitiver Retardierung

Ingeborg Krägeloh-Mann, Alexandra Merten, Peter Langenstein, Heidi Mayrhofer, Wolfgang Grodd
Abt für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie Universitätskinderklinik Tübingen
Sektion Experimentelle MR des ZNS, Abt Neuroradiologie, Universitätsklinikum Tübingen

Die meisten ätiologisch zuordenbaren Krankheitsbilder mit im Vordergrund stehender kognitiver Retardierung zeigen keine spezifischen, individuell fassbaren grobmorphologischen Veränderungen des ZNS, die kernspintomographisch darstellbar wären. Beispiele hierfür sind das Angelman-Syndrom, das Down-Syndrom, das fra-X-Syndrom. Ausnahmen finden sich vorwiegend bei neurometabolischen Erkrankungen, die einen Beginn in der späten ersten oder in der zweiten Lebensdekade zeigen wie beispielsweise die x-ALD, die juvenilen Formen der lysosomalen Speichererkrankungen, bei denen zu Beginn der Erkrankung kognitive und Verhaltensstörungen vor neurologischen Symptomen auftreten, aber zu diesem Zeitpunkt kernspintomographisch meist schon deutlich sichtbare Veränderungen der weissen Substanz zu sehen sind.

Da in der klinischen Situation relativ häufig bei Kindern mit im Vordergrund stehender kognitiver Retardierung unklarer Genese im Rahmen einer Diagnostik auch eine Bildgebung durchgeführt wird, stellt sich die Frage, wie häufig pathogenetisch/ätiologisch weiterführende Befund erhoben werden.

Wir reevaluierten daher standardisiert die KMT des ZNS bei 69 Kindern mit kognitiver Retardierung im Vergleich zu 18 normalen Kontrollen (Einschlusskriterien: Alter >3 Jahre, freies Gehen mit spätestens 3 Jahren, keine neurologisch definierten Zeichen, keine Progredienz, keine schweren Epilepsie-Syndrome, keine perinatale Belastung).

Die KMT-Befunde wurden als normal, fraglich pathologisch (z.B. leichte Erweiterung der Liquorräume, kleine Signalaufhellungen des Marklagers auf T2w, kleine Arachnoidalzysten) und spezifisch pathologisch bewertet.

Als normal wurden 54% (37) der Probanden und 61% (11) der Kontrollen eingestuft,

Als fraglich pathologisch 38% (26) der Probanden und 39% (7) der Kontrollen.

Keines der Kontrollkinder zeigte einen spezifisch pathologischen Befund im Gegensatz zu 10% (7) der Probanden, es fanden sich dabei vier Befunde, die nicht eindeutig in Zusammenhang mit der Klinik zu bringen waren – zwei Chiari I Befunde, eine Balkenhypoplasie und eine kleine subependymale Heterotopie – und vier Befunde, bei denen dies zutraf – eine pontocerebelläre Hypoplasie, eine parasagittale Marklagerschädigung par.-occ, eine bilaterale periventrikuläre Gliose.

Zusammenfassend fand sich bei unter 5% der Probanden ein sicher pathologischer Befund, der jedoch für die genetische Beratung von Bedeutung war.

V3 Intelligenz- und Konzentrationsdefizite bei Neurofibromatose Typ 1 stehen in Zusammenhang mit Signalanhebungen in der Magnetresonanztomographie des Gehirns

Kirsten Hötting¹, G. Schuierer², J. Weglage³, R. Feldmann³

¹Institut für Psychologie, Universität Marburg; ²Institut für Klinische Radiologie, Universität Münster; ³Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Universität Münster

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) ist eine der häufigsten autosomal dominant vererbten Krankheiten. Neben den klassischen Symptomen der Haut, des Skeletts und des Zentralnervensystems sind Lernschwierigkeiten und Beeinträchtigungen in kognitiven Fähigkeiten häufig mit der NF-1-Erkrankung assoziierte Probleme. Jedoch gibt es hinsichtlich der Symptome eine große Variabilität zwischen den Patienten.

Bei über 50% der Patienten zeigen sich charakteristische Signalanhebungen in der T2-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns. Weil die Pathophysiologie dieser Signalanhebungen noch nicht hinreichend geklärt ist, werden sie in der Literatur häufig als "unknown bright objects", kurz UBO, bezeichnet. Es wird diskutiert, ob diese Signalanhebungen pathomorphologische Korrelate der kognitiven Defizite darstellen.

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen NF-1-typischen MRT-Befunden und Maßen der allgemeinen Intelligenz und Konzentrationsfähigkeit. Dazu wurden bei NF-1 Patienten (N = 53; davon N = 33 mit UBO) im Alter von 7 bis 36 Jahren und bei nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status parallelisierten gesunden Kontrollpersonen (N = 56) testpsychologische Standardverfahren (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder bzw. Erwachsene, Konzentrationstest "d2") durchgeführt. NF-1-Patienten mit UBO zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine deutliche reduzierte allgemeine Intelligenz sowie Beeinträchtigungen in der Konzentrationsleistung. NF-1-Patienten ohne UBO unterschieden sich nicht von den Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse zeigen, daß Beeinträchtigungen in kognitiven Fähigkeiten nicht bei allen NF-1-Patienten auftreten, sondern vermehrt bei einer Subgruppe, die charakteristische Auffälligkeiten im MRT-Bild des Gehirns aufweist. Die Befunde können zur weiteren Theoriebildung über die Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen bei NF-1 beitragen und betonen die große Bedeutung psychologischer Diagnostik und Beratung besonders bei Patienten mit UBO.

V4 Prognostische Bedeutung der craniellen Kernspintomographie bei Kindern mit bilateraler spastischer Tetraparese

DI Zafeiriou, E Vargiami, *A Anastasiou, *M Badouraki, E Kontopoulos, I Tsikoulas

1ste Paediatrische Klinik, Aristotle Universitaet Thessaloniki, Griechenland; *Radiologische Abteilung, "Hippokratis" Hospital, Thessaloniki, Griechenland

Es wird ueber kernspintomographischen Befunde (MRI) bei 210 Patienten (Alter: 5 - 13 Jahre) mit bilateraler spastischer Zerebralparese (CP) und ihrer Zusammenhang mit Laesionstyp, CP-Typ, sowie zusaetzlichen Behinderungen berichtet. 108 Patienten hatten spastische Diplegie (92 Fruehgeborene, 16 Termingeborene) und 102 Patienten hatten spastische Tetraplegie (33 Fruehgeborene, 69 Termingeborene). Bei Patienten mit spastische Diplegie, periventrikulaere Leukomalakie (PVL), die war die haeufigste Ursache (87.3%), sowie normale Befunde (9.3%), waren signifikant haeufiger, als bei Patienten mit spastischer Tetraplegie ($p < 0.001$ und $p < 0.001$, respektiv). Patienten mit spastischer Tetraplegie demonstrierten haeufiger PVL (24.5%), Gehirndysplasien (24.5%) und kortikale Atrophie (22.5%). Wie erwartet, Fruehgeburttyplaesionen waren die haeufigsten zwischen Fruehgeborener diplegischer Kinder (84/92; 91.3%); nur einer Patient demonstrierte Termingeburttyplaesion; 5 Patienten (5.4%) hatten eine normale MRI. 43.75% termingeborener diplegischer Kinder hatten Fruehgeburttyplaesionen, 12.5% Termingeburttyplaesionen und 31.25% normale Befunde. Alle Termingeborene Kinder mit spastischer Tetraplegie hatten entweder Termingeburtlaesionen (65.2%) oder Gehirndysplasien (34.8%). 25 von den 33 fruehgeborenen tetraplegischen Kindern (75.8%) hatten Fruehgeburttyplaesionen, 6 (18.2%) hatten Termingeburttyplaesionen und nur 2 (6.1%) hatten Gehirndysplasien. Bei Patienten mit spastischer Diplegie, PLV, die war die haeufigste Ursache (87.3%) und normale Befunde (9.3%) waren signifikant haeufigster als bei Patienten mit spastischer Tetraplegie ($p < 0.001$ und $p < 0.001$, respektiv). Patienten mit spastischer Tetraplegie demonstrierten haeufigster PVL (24.5%), Gehirndysplasien (24.5%) und kortikale Atrophie (22.5%). Die haeufigsten MRI Befunde in beiden Gruppe, PVL (N=114; 54.3%), Gehirndysplasien (N=25; 11.9%), kortikale Atrophie (N=23; 11.0%), Basalganglienbeteiligung (N=11; 5.2%), normale Befunde (N=10; 4.8%) und PVL mit Basalganglienbeteiligung (N=9; 4.3%) korrelierten mit verschiedenen Kombinationen

zusätzlicher Behinderungen (Gehunfähigkeit, Epilepsie, mentale Retardierung, Hör-, Seh- und Sprachstörung). Alle zusätzliche Behinderungen (außer Sehstörung), waren häufiger bei tetraplegischen Patienten ($p < 0.001$); die meisten davon waren mehrfachbehinderte (3 oder mehr zusätzliche Behinderungen). Zusammenfassend, MRI Befunde bei Patienten mit bilateraler spastischer CP korrelieren sich mit dem Gestationsalter. Die Klassifikation dieser Patienten als Diplegiker oder Tetraplegiker aufgrund ihrer MRI Befunde, ist sehr wichtig bezüglich zusätzlicher Behinderungen und der allgemeinen Prognose.

V5 Differentialdiagnose des floppy infant-Syndroms - vom Symptom zur Diagnose

Hans-Jürgen Christen
Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

Das „floppy infant“-Syndrom bezeichnet den klinischen Phänotyp einer Skelettmuskelhypotonie im ersten Lebensjahr mit der Trias aus ungewöhnlicher Haltung (z. B. „Froschlhaltung“ der Beine), vermindertem Widerstand gegen Bewegungen und abnormer Gelenkbeweglichkeit. Für die klinische **Unterscheidung zwischen neuromuskulären und zentralnervösen/metabolischen Ursachen** ist u. a. das Kriterium der Muskelkraft hilfreich. Bei einer neuromuskulären Störung steht die Muskelschwäche im Vordergrund, die sich beim Säugling häufig in der Unfähigkeit äußert, in Rückenlage die Beine gegen die Schwerkraft anzuheben. Innerhalb der Gruppe neuromuskulärer Erkrankungen ist **zwischen neurogenen und myogenen Störungen zu unterscheiden**. Tremor und Faszikulationen sind wichtige Hinweissymptome auf einen neurogenen Prozeß. Hauptursachen des „floppy infant“-Syndroms mit Schwäche sind die spinale Muskelatrophie, die kongenitale myotone Dystrophie, die kongenitalen Muskeldystrophien und die kongenitalen Struktur-Myopathien. Folgende assoziierte Symptome erlauben häufig eine differentialdiagnostische Eingrenzung:

Symptome neuromuskulärer Störungen

Hinweise auf eine pränatale Bewegungsstörung:
Polyhydramnion, verminderte Kindbewegungen in utero,
Beckenendlage, Hauteinziehungen (dimples) über den Streckseiten
großer Gelenke, Gelenkkontraktionen (u. a. Klumpfüße) und Hüftluxation
Externe Ophthalmoplegie (aufgehobenes Puppenaugen-Phänomen)
Faziale Hypotonie (Ptosis, zeltförmiger Mund)

Trinkschwäche/Schluckstörungen (Speichelfluß)
Fingertremor, Zungenfaszikulationen
Perinatale Ateminsuffizienz, bronchiale Verschleimung

Paradoxe Atmung

typisch für:

kongenitale Strukturmyopathien
kongenitale Muskeldystrophien

zentronukleäre Myopathie
kongenitalemyotone Dystrophie
kongenitale Muskeldystrophien
kongenitalemyotone Dystrophie
spinale Muskelatrophie
kongenitale Struktur-Myopathien
kongenitalemyotone Dystrophie
Spinale Muskelatrophie

Bei jedem „floppy infant“-Syndrom neuromuskulärer Ursache ist die **Möglichkeit einer assoziierten ZNS-Affektion** zu bedenken. Beispielhaft sind hier die spinale Muskelatrophie plus (mit olivopontocerebellärer Hypoplasie) und die kongenitale Muskeldystrophie mit ZNS-Symptomen bzw. zusätzlichen okulären Symptomen zu nennen.

V6 Die klinisch und genetisch heterogene SMARD ist eine wichtige Differentialdiagnose des floppy infants

Katja Grohmann, A. Diers, S. Rudnik-Schöneborn, C. Hübner
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

Nicht selten wird dem Neuropädiater ein muskelschwaches Neugeborenes, ein „floppy infant“, vorgestellt. Neben der klassischen SMA muß differentialdiagnostisch an die kongenitale Muskeldystrophie, Myotone Dystrophie, familiäre Myasthenie, an ZNS-Infektionen und Rückenmarkserkrankungen, seltener an Strukturmyopathien und das Prader Willi Syndrom gedacht werden. In diesem Beitrag soll eine weitere, wichtige Differentialdiagnose des „floppy infant“ vertieft werden, die spinale Muskelatrophie mit respiratory distress (SMARD1, MIM* 604320). Leitsymptom der Erkrankung ist eine Zwerchfellähmung. Betroffene Kinder versterben im Alter von 9-12 Wochen an Ateminsuffizienz. Diese nicht-kongenitale Form, die SMARD1, kartiert auf Chromosom 11q13-q21. Wir überblicken bislang jedoch zwei unterschiedliche Verlaufsformen. Es wurden Familien beschrieben, in denen die betroffenen Kinder direkt postpartal verstarben. Röntgenologisch zeigte sich in allen Fällen

ein Zwerchfellhochstand. Diese kongenitale SMARD-Variante kartiert nicht in die SMARD1-Region auf Chromosom 11q und stellt damit eine neue klinische Entität dar. Eine Kartierung der kongenitalen SMARD soll sich anschließen, sobald ausreichend informative Familien vorliegen.

SATELLITENSYMPOSIUM DER FIRMEN IPSEN Pharma und MERZ Pharma

Cerebralparese und Botulinum Toxin - Update

V7 Cerebral palsy and the corticospinal system – an update

Jean A. Eyre (Newcastle)

V8 Die Cerebralparese. Was ist der Behandlung zugänglich?

Eugen Boltshauser (Zürich)

V9 Die Cerebralparese und Physiotherapie – ein Paradigmenwechsel

S. Freivogel (Gailingen)

V10 Was kann Botulinum Toxin? - Thesen und Gegenthesen

S. Berweck (Duisburg)

V11 Was kann Botulinum Toxin als Schmerzmedikament? – Thesen und Gegenthesen

J. Wissel (Innsbruck)

V12 Was kann Botulinum Toxin plus Physiotherapie? Thesen und Gegenthesen

V. Mall, U. Michaelis (Freiburg)

V13 Was kann Botulinum Toxin plus Operation? - Thesen und Gegenthesen

L. Döderlein (Heidelberg)

V14 Botulinum Toxin plus casting – an update

Kristina Tedroff (Stockholm)

WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM

Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie / Desitin-Jungforscherpreis 2001 Vortrag des Preisträgers

V15 Autosomal-dominante Vererbung des Glucosetransporter (GLUT1)-Defektes

Jörg Klepper

Univ.-Kinderklinik Essen, Abteilung Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

Co-Autoren:

E. Guertsen, A. Flörcken, D. Bergmann, C. Fischer-Lahdo, Th. Voit, Universitäts-Kinderklinik Essen

Vor 10 Jahren beschrieben De Vivo et al. erstmals zwei Kinder mit zerebralem Anfallsleiden, globaler Entwicklungsverzögerung und erworbener Mikrozephalie bei unerklärt niedrigem Liquorzucker in der Lumbalpunktion (1).

Tabelle 1: Merkmale des Glukosetransporter(Glut1)-Defektes

- zerebrale Krampfanfälle
- Entwicklungsretardierung
- komplexe Bewegungsstörung (Hypotonie, Ataxie, Dystonie)
- unerklärt niedriger Liquorzucker (Nüchtern-Lumbalpunktion)

Nachdem gezeigt werden konnte, daß ein Defekt des GLUT1-Transporters in der Blut-Hirn-Schranke die Erkrankung verursacht, wurden mittlerweile weltweit über 50 Patienten diagnostiziert (2-5 und De Vivo, persönliche Mitteilungen). Die Erkrankung kann durch eine ketogene Diät, die dem ZNS eine alternative Energiequelle in Form von Ketonkörpern anbietet, günstig beeinflusst werden (7). Es wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, daß Glukosetransporter bei einer Reihe von Krankheitsbildern beteiligt sind (8). So wurde auch zunehmend deutlich, daß man zunächst eine klassische Form des Glukosetransporter(Glut1)-Defektes definiert hatte. Die zunehmende Varianz von klinischer Presentation der Erkrankung und *in-vitro* Studien des GLUT1-Transporters legten nahe, daß verschiedene Unterformen und damit verschiedene Pathomechanismen der Erkrankung existieren (1-6).

Von allen Glukosetransportern ist die Funktion des GLUT1-Transporters am besten untersucht. Es handelt sich um ein membranständiges Protein mit 492 Aminosäuren, angeordnet in 12 transmembranären α -Helices und symmetrisch unterbrochen durch eine große intrazelluläre Schleife (Abbildung 1)(9). Die extrazelluläre Aminosäure Asparagin an Position 45 trägt eine Glykosilierungsstelle, der Amino- und der Carboxy-Terminus liegen intrazellulär. Während das Carboxy-Ende die spezifischen Transporteigenschaften des Proteins maßgeblich bestimmt, dient der Aminoterminus vermutlich der Verankerung des Proteins in der Zellmembran (9). Bestimmte Abschnitte des Proteins konnten funktionellen Domänen zugeordnet werden: so bilden Helices 5,7 und 11 vermutlich eine Pore, durch die Glukose durch die Membran ins Zellinnere treten kann (10). Extra- und intrazelluläre Glukosebindungsstellen, die Phosphorylierungsstellen der ATP-abhängigen Proteinkinase-B sowie die Bedeutung einzelner Aminosäuren, wie z.B. Cystein, sind bekannt (9-11).

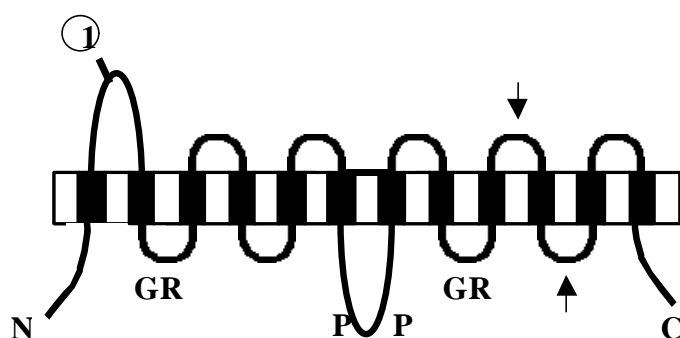


Abbildung 1: Membranmodell des GLUT1-Transporters (9,10)

492 Aminosäuren sind in 12 transmembranösen α -Helices angeordnet.

- N Amino-Terminus
 C Carboxy-Terminus
 ① Glykosilierungsstelle (Asparagin45)
 GRR Glycin-Arginin-Arginin-Motiv in den intrazellulären Schleifen L2 und L8
 P Phosphorylierungsstellen der ATP-abhängigen Proteinkinase-B
 Intra- und extrazelluläre Glukosebindungsstelle

Das GLUT1-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (12). Patienten mit Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt zeigten individuelle, verschieden lokalisierte heterozygote Mutationen (Abbildung 2) (3-6).

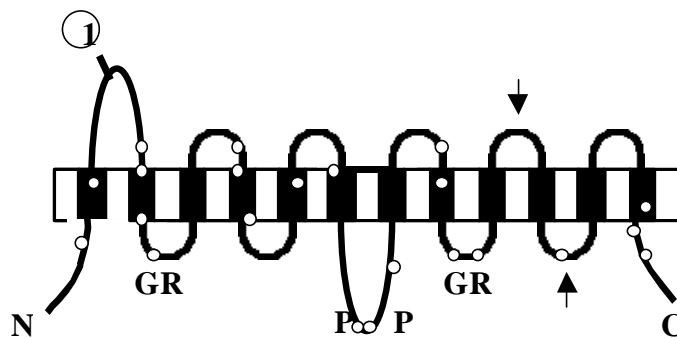


Abbildung 2: Mutationen (O) in Patienten mit Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt

Die Position dieser Mutationen innerhalb des GLUT1-Proteins läßt nun Rückschlüsse auf deren Pathogenität zu:

- finden sich diese Mutationen innerhalb der beschriebenen funktionellen Domänen, so werden Struktur und/oder Funktion des Transporters entsprechend beeinträchtigt.
- betreffen Mutationen die noch nicht untersuchten Abschnitte des GLUT1-Transporters, so ermöglichen sie wichtige Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung dieses Abschnitts. Durch *in-vitro* Mutagenese kann man dann diese Mutation in Zellsystemen exprimieren und die entsprechenden GLUT1-Mutanten auf Struktur und Funktion und somit auf die Pathogenität der Mutation untersuchen.

Dies sei einem Beispiel näher erläutert:

In allen Glukosetransportern findet sich in der zweiten und in der achten intrazellulären Schleife eine hochkonservierte Aminosäuresequenz aus Glycin (G) - Arginin (R) – Arginin (R), das sogenannte GRR-Motiv (11). Dieses Motiv ist charakteristisch für Glukosetransporter - vom Mensch bis zu Bakterien und Pilzen. Die Bedeutung des GRR-Motivs für die Funktion und die Struktur des GLUT1-Transporters wurde kürzlich durch *in-vitro* Mutagenese eindrucksvoll belegt. Sato et al untersuchten die zwei dem Glycin benachbarten Arginine und konnten zeigen, daß deren positive Ladungen wichtige zytoplasmatische Verankerungspunkte darstellen und somit die Membrantopologie der GLUT-Transporter bestimmen (13). Fehlen die positiv geladenen Arginine, so kommt es durch Translokation der intrazellulären Schleife und der angrenzenden Helices in den Extrazellulärraum zu einem totalen Verlust des Glukosetransportes (Abbildung 3).

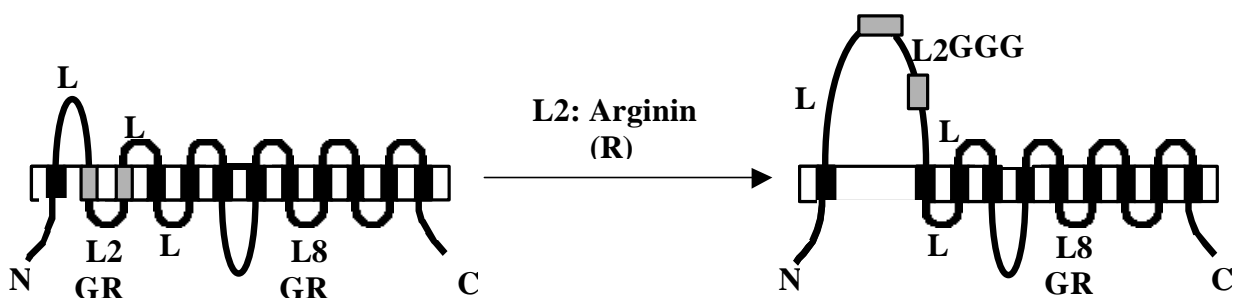


Abbildung 3: Mutationen des GRR-Motivs der intrazellulären Schleife L2 (13).

2a) *In-vitro* Mutation (14): Ersatz von Arginin (R) durch Glycin (G).

Struktur: Translokation von Helix 2 und 3 sowie der intrazellulären Schleife L2 mit dem GRR-Motiv in den Extrazellulärraum.

Funktion: Transportverlust für Glukose (*in-vitro* Funktionsanalysen).

Wir konnten kürzlich eine Punktmutation (G272A) innerhalb dieses GRR-Motivs der zweiten intrazellulären Schleife bei mehreren klinisch betroffenen Mitgliedern einer Familie nachweisen (6) (Abbildung 4). Alle phänotypisch gesunden Familienmitglieder zeigten keine Veränderung im GLUT1-Gen. Es wurde erstmals deutlich, daß Mutationen im GLUT1-Gen nicht nur sporadisch, sondern auch rein autosomal-dominant vererbt werden. Dies erklärt zum einen die variable Expressivität der Erkrankung, als auch die Notwendigkeit, gezielt nach mildereren Phänotypen zu suchen. Nicht zuletzt bedeutet dies auch ein Umdenken bei der genetischen Beratung der Betroffenen.

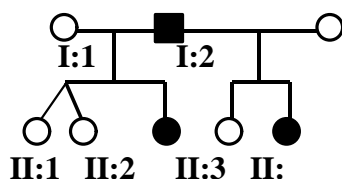


Abbildung 4: Stammbaum der betroffenen Familie (6).

Folge der (G272A) Mutation ist der Austausch von Glycin durch Asparaginsäure in dem so charakteristischen GRR-Motiv. Der Ersatz der kleinen, hydrophoben und neutral geladenen Aminosäure Glycin (G) durch die große, hydrophile und negativ geladene Aminosäure Asparaginsäure (D) - also ein DRR- anstelle des GRR-Motivs - führt zum Funktionsverlust des GLUT1-Transporters, nachgewiesen durch Glukoseaufnahmestudien in Erythrozyten der Patienten (6). Nach den oben dargestellten Versuchen von Sato et al (13) könnte dieser Funktionsverlust entweder durch die veränderten Ladungsverhältnisse oder durch die sterische Veränderung in der intrazellulären Schleife bedingt sein (Abbildung 5). Diese aus einer *in-vivo* Mutation entstandene Frage läßt sich durch die Expression von *in-vitro*-GLUT1-Mutanten in entsprechenden Zellsystemen beantworten.

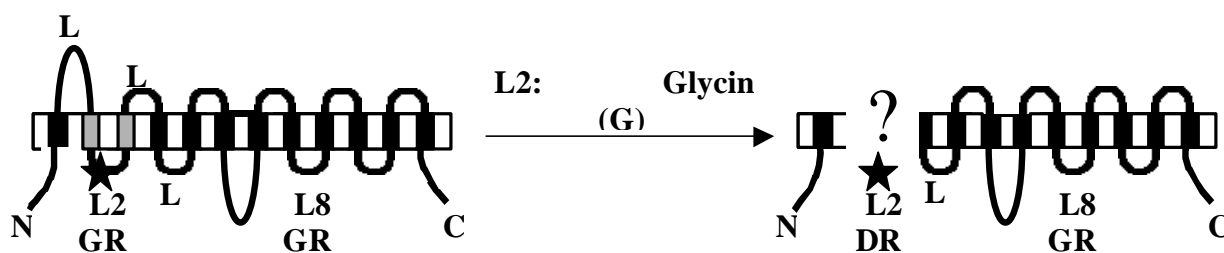


Abbildung 5: *In-vivo* (G272A)-Mutation (6): Ersatz von Glycin (G) durch Asparaginsäure (D).

Struktur: ?

Funktion: Transportverlust für Glukose

Zusammenfassend zeigt sich, daß der GLUT1-Transporter und die Pathogenese des Glukosetransporter(GLUT1)-Defektes nur durch die Zusammenarbeit von Klinik (Phänotyp), Molekulargenetik (Genotyp) und Biochemie (*in-vitro* Analysen von Funktion und Struktur) aufgeklärt werden kann. Die Erkenntnis, daß es rein autosomal-dominant vererbte Formen der Erkrankung gibt, bedeutet ein Umdenken bei der genetischen Beratung der Betroffenen und erfordert die Suche nach mildereren Phänotypen. Trotz zahlreicher Erkenntnisse in den Bereichen ist die Komplexität dieser Erkrankung noch weitgehend unverstanden, und nur durch die systematische, sorgfältige Untersuchung und Dokumentation jedes einzelnen Patienten lassen sich einzelne Beobachtungen zu einem Gesamtbild der Erkrankung zusammenfügen.

Literatur:

- 1 De Vivo, D.C., Trifiletti, R.R., Jacobson, R.I., Ronen, G.M., Behmand, R.A., Harik, S.I. (1991) Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *NEJM*, 325, 703-709
- 2 De Vivo, D.C., Garcia-Alvarez, M., Ronen, G., Trifiletti, R. (1995) Glucose transport protein deficiency: an emerging syndrome with therapeutic implications. *Int Ped*, 10, 51-56
- 3 Klepper, J., Wang, D., Fischbarg, J., Vera, J.C., Jarjour, A., O'Driscoll, K., De Vivo, D.C. (1999) Defective Glucose Transport across Brain Tissue Barriers: A newly recognized neurological syndrome. *Neurochem Res*, 24, 587-94
- 4 Seidner, G., Garcia-Alvarez, M., Yeh, J.I., O'Driscoll, K.R., Klepper, J., Stump, T.S., Wang, D., Spinner, N.B., Birnbaum, M.J., De Vivo, D.C. (1998) Glut-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nature Genet*, 18, 1-4
- 5 Wang, D., Kranz-Eble, P., De Vivo, D.C. (2000) Mutational analysis of GLUT-1 in the Glut-1 Deficiency Syndrome. *Human Mutations*, 16, 224 – 31
- 6 Klepper, J., Willemsen, M., Verrips, A., Guertsen, E., Herrmann, R., Kutzick, C., Florcken, A., Voit, T. (2001) Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet*; 10: 63-68
- 7 Nordli, D.R. Jr, De Vivo, D.C. (1997) The ketogenic diet revisited: back to the Future. *Epilepsia*, 38, 743-49
- 8 Brown, G.K. (2000) Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 23, 237-46
- 9 Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S.A. (1985) Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science*, 228, 941-45
- 10 Hruz, P.W., Mueckler M.M. (1999) Cysteine-scanning mutagenesis of transmembrane segment 7 of the GLUT1 glucose transporter. *J Biol Chem*, 274, 36176-36180
- 11 McGowan, K.M., Long, S.D., Pekala, P.H. (1995) Glucose transporter gene expression: regulation of transcription and mRNA stability. *Pharmac Ther*, 66, 465-505
- 12 Fukumoto, H., Seino, S., Imura, H., Seino, Y., Bell, G.I. (1988) Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes* 37:657-661
- 13 Sato, M. and Mueckler, M. (1999) A conserved amino acid motif (R-X-G-R-R) in the Glut1 glucose transporter is an important determinant of membrane topology. *J Biol Chem*, 274, 24721-5.

Neurogenetik / Mentale Retardierungssyndrome**V16 Genomisches Imprinting und neurogenetische Erkrankungen**

Bernhard Horsthemke
 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

Genomisches "Imprinting" (deutsch: Prägung) bezeichnet einen epigenetischen Prozess, bei dem bestimmte Chromosomenabschnitte in der männlichen und weiblichen Keimbahn spezifisch markiert werden, so dass nach der Befruchtung entweder nur das väterliche oder nur das mütterliche Allel eines Gens aktiv ist. Eine zentrale Rolle in diesem Prozess spielt die elternspezifische Methylierung bestimmter Cytosin-Reste in der DNA. Mehrere Krankheitsbilder lassen sich auf den Funktionsverlust geprägter Gene zurückführen. Das Angelman-Syndrom (AS) und das Prader-Willi-Syndrom (PWS) sind distinkte neurogenetische Erkrankungen, bei denen geprägte Gene auf Chromosom 15 betroffen sind. Beim Angelman-Syndrom ist es das UBE3A-Gen, das für eine Ubiquitin-Protein-Ligase codiert und im Gehirn nur vom mütterlichen Allel exprimiert wird. Bei ca. 5% von Patienten lassen sich Punktmutationen in diesem Gen nachweisen. Beim PWS sind mehrere Gene betroffen, die nur vom väterlichen Allel exprimiert werden. Die häufigsten Ursachen für AS und PWS sind Deletionen, uniparentale Disomien und Imprintingfehler, die sich mit einem einfachen Methylierungstest nachweisen lassen.

V17 Anwendungsbereiche der Molekulargenetik bei neuropädiatrischen Krankheitsbildern

Gabriele Gillessen-Kaesbach
 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

In den letzten Jahren konnte die Ätiologie zahlreicher syndromaler und neuropädiatrischer Krankheitsbilder mit Hilfe molekulargenetischer Untersuchungsverfahren geklärt werden. Die molekularbiologischen Erkenntnisse haben das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge deutlich erweitert. Dennoch sind die „Werkzeuge“ des klinischen Genetikers wie eine Stammbaumanalyse, genaue Beschreibung des Phänotyps und gute Kenntnisse in der Syndromatologie unverzichtbare Voraussetzungen für eine sinnvolle molekulargenetische Diagnostik. Trotz einer Vielzahl identifizierter Genloci stehen nur für wenige syndromale Krankheitsbilder Screeningtests zur Verfügung (Angelman-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Fragiles-X-Syndrom, Rett-Syndrom etc.). Das bedeutet, dass die Indikation für eine molekulargenetische Testung auch weiterhin nur auf der Grundlage einer guten Phänotypanalyse beruht.

Molekular-cytogenetische Methoden haben die Diagnostik der sogenannten Mikrodeletionssyndrome (Williams-Beuren-Syndrom, Miller-Dieker-Syndrom, Smith-Magenis-Syndrom etc.) deutlich verbessert. Diese Methoden ermöglichen es auch, milde Formen einer syndromalen Erkrankung zu erkennen und somit das phänotypische Spektrum zu erweitern.

Am Beispiel einiger relevanter Krankheitsbilder soll das sinnvolle Zusammenspiel von molekulargenetischer und klinisch-genetischer Diagnostik aufgezeigt werden.

„Molecular diagnosis is only one part of a battery of tests in which clinical suspicion and your own clinical expertise are the basis of most diagnoses“

Surh L in Robinson A: Genetic diagnosis: Present and Prospects. Can Med Assoc J 150:49-52, 1994.

V18 Mentale Retardierungssyndrome - vom Symptom zur Diagnose

Peter Meinecke
 Abteilung für Medizinische Genetik, Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg

Angesichts der großen Zahl bekannter oder zumindest halbwegs etablierter Retardierungssyndrome wäre es eine – leider unerfüllbare – Wunschvorstellung, das für jedes Krankheitsbild spezifische Symptom zu erfahren, um mit Hilfe dieses „Schlüssels“ das dazugehörige diagnostische Schloss zu öffnen.

Verlässliche pathognomonische Symptome sind eindeutig die Ausnahme, während die Kombination aus mehreren Symptomen, ein Symptomenmuster, hoch spezifisch sein und auf direktem Weg zur Diagnose führen kann.

Unbestreitbar ist die überragende diagnostische Bedeutung der Fazies, die so charakteristisch sein kann, dass in diesen Fällen eine Diagnose, wenigstens aber eine überprüfbare Verdachtsdiagnose möglich ist.

Der Schwerpunkt dieses Vortrags soll aber bei solchen Symptomen liegen, die zusätzliche Informationen liefern und geradezu katalytisch den diagnostischen Prozess beeinflussen können. Diese Rolle spielen beispielsweise Veränderungen der Haut, Anomalien der Extremitäten, Fehlbildungen innerer Organe und radiologische Veränderungen. Gerade Letztere sind nicht selten richtungweisend und erlauben beispielsweise bei Veränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex eine „Gruppendiagnose“.

Neben diesen morphologischen Merkmalen sind bei einem Teil der mental retardierten Patienten nicht nur diagnostisch bedeutsame neurologische Symptome (zum Beispiel Ataxie; Stereotypien) zu erfassen, sondern auch ein charakteristischer „Verhaltensphänotyp“, der eine wesentliche Komponente darstellen kann bei einzelnen neurogenetischen Krankheitsbildern.

Die Voraussetzung der hier vorgestellten, eher konservativ anmutenden diagnostischen Vorgehensweise sind zahlreiche Engramme, die auf unserer „cerebralen Festplatte“ gespeichert und abrufbar sein müssen. Erwünschtes Ziel dieses Vortrags ist es, diesen Speicherungsprozess effektiv anzuregen.

V19 Molekulargenetische Grundlagen der genetisch determinierten mentalen Retardierungen

H.Hilger Ropers
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Mental retardation and other neurogenetic disorders: clinical and molecular perspectives

In the aetiology of severe mental retardation (MR), genetic factors play a predominant role, but their identification is hampered by the extreme heterogeneity of this disorder. Mental handicaps are significantly more frequent in males than in females which argues for an important contribution of X-linked genes. Indeed, numerous 'syndromic' forms of X-linked MR (MRX) have been described where the mental handicap is part of a clinically recognizable disorder, and several of the underlying genetic defects have already been identified by positional cloning and related strategies. Elucidating the fundamental defects for 'unspecific', i.e. nonsyndromic forms of MRX is a far more difficult task. Linkage studies have indicated that there are at least 10 different MRX genes. Their total number may be much higher, however, since the cumulative frequency of mutations in the few MRX genes identified to date does not exceed 5%. Thus, in 95% of all families with this disorder, molecular diagnosis and prevention is still not possible. Even less is currently known about the molecular causes of other, i.e. autosomal forms of severe MR, apart from the fact that several percent of these patients have small chromosomal deletions involving the (sub)telomeric regions.

Recently, the European MRX Consortium was founded, and during the past two years, members of this consortium have already identified several MRX genes. Genetic forms of MR are also a focus of the Mendelian Cytogenetic Network through which > 2000 patients with disease-associated balanced chromosome rearrangements (DBCRs) have been ascertained. DBCRs form a visible bridge between genotype and phenotype, and their systematic clinical and molecular characterization will also be a clue to the aetiology and pathogenesis of many other neurological disorders.

Very recently, the development of cDNA microarrays has added yet another dimension to these studies. Gene expression profiling with cDNA arrays can be employed to investigate the pathogenesis of brain disorders, but it is also a potent novel strategy for identifying the underlying primary defects. Moreover, DNA arrays will greatly facilitate the diagnosis of subtle chromosome aberrations which are frequently associated with MR.

V20 Metabolische Ursachen geistiger Behinderung

Alfried Kohlschütter (Hamburg)
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Hamburg

Die Ursachen geistiger Behinderung sind derart zahlreich, daß bei der Suche nach ihren Ursachen oft in unökonomischer Weise viele hochspezielle Laboruntersuchungen veranlaßt werden. Metabolische Ursachen sind mit einer Häufigkeit von höchstens 5% vergleichsweise selten. Ein praktischer Ausgangspunkt bei der klinischen Untersuchung ist die Feststellung, ob die Störung der mentalen Entwicklung mit somatischen Anomalien einhergeht ("syndromverdächtige" Oligophrenie bei "funny-looking kid") oder ob eine "reine" Oligophrenie vorliegt. Außerdem spielt das Manifestationsalter (Säugling, Kleinkind, Schulalter) eine Rolle und eine allfällige Progredienz der Symptome. Bei Kindern mit pränatalen Fehlbildungen bestehen zwar in den allermeisten Fällen keine biochemisch faßbaren Befunde, doch müssen gewisse Gruppen von Stoffwechselstörungen wie die congenitalen Defekte der Glykosylierung, peroxisomale Krankheiten oder Cholesterinsynthesestörungen berücksichtigt werden. Stoffwechselstörungen sind besonders dann in Betracht zu ziehen, wenn kein Hinweis auf chromosomale Anomalien, Fehlbildungen, Drogentoxizität oder intrauterine Infektion besteht.

Diagnostisch empfiehlt sich bei der Unübersichtlichkeit der vielen verschiedenen und einzeln meist seltenen Stoffwechselfehler eine doppelte Strategie. Einerseits wird als sog. selektives Stoffwechselscreening eine standardisierte Batterie von Untersuchungen durchgeführt. Hierzu gehören im Blut das Blutbild einschließlich seiner morphologischen Beurteilung, ein chemisches Routineprofil, Aminosäuren, Ammoniak, Laktat, atypische Transferrine und überlangkettige Fettsäuren, im Urin der Urinstatus, organische Säuren, Mukopolysaccharide und schwefelhaltige Aminosäuren. Ein normales Ergebnis dieses Screenings schließt allerdings eine metabolische Störung keineswegs aus.

Die zweite Strategie geht von klinischen Besonderheiten ("Leitsymptomen") aus, auch von neuroradiologischen und neurophysiologischen Befunden, oder von abnormen Ergebnissen unspezifischer Routinelaboruntersuchungen (etwa des Blutbildes oder des serumchemischen Profils). Um hier ökonomisch vorzugehen, empfehlen sich zunächst Lektüre und ein Gespräch mit

Erfahrenen mehr als ungezielte aufwendige Spezialstudien. Nach gründlicher Vorarbeit kann es geboten sein, ein Kind zur weiteren Klärung an ein entsprechendes Zentrum zu schicken.

Auch bei der Diagnostik metabolischer Krankheiten besteht das Primat von Anamnese (ergänzt durch die Verlaufsbeobachtung) und klinischem Befund vor der Veranlassung von Hilfsuntersuchungen. Bei reiner stationärer Oligophrenie ist eine Stoffwechselstörung als Ursache sehr selten. Neurometabolische Krankheiten sind häufig, mindestens phasenweise, progredient. Aus solchen Überlegungen, kombiniert mit sehr speziellen Labormethoden, ergibt sich dann oft noch eine Diagnose mit Konsequenzen für Familienberatung und Therapie.

Ansprache des Peter-Emil-Becker-Preisträgers 2001

Die Entwicklung der Neuropädiatrie der letzten 20 Jahre und ihre Aufgaben

Folker Hanefeld

Univ.-Kinderklinik Göttingen, Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

Neurogenetik / Mentale Retardierungssyndrome

V21 Holoprosencephaly: from Homer to Hedgehog and beyond

Maximilian Muenke (NIH, Bethesda / Maryland)

Holoprosencephaly (HPE) is the most common structural anomaly of the developing forebrain in humans. To date, a better understanding of the underlying mechanisms of normal and abnormal brain morphogenesis has mainly been derived from the studies of various animal models. Cloning and analysis of genes in *Drosophila*, zebrafish, and the mouse has helped identify all currently known holoprosencephaly (HPE) genes by a positional candidate approach. Although mutations in *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, and *TGIF* can result in HPE, alterations in these genes account only for a minority of both familial and sporadic instances of HPE. Thus, the search for additional HPE genes continues. The focus will be on HPE candidate genes with at least one of the following characteristics: 1) genes that map to the minimal critical regions of HPE loci, 2) genes which, when altered, cause HPE in animal models, 3) components of signaling pathways such as SHH, retinoic acid, Nodal/TGF β and others, 4) ancillary components that may be involved in transcription regulation including transcription factors such as *opa/ZIC2* or *so/SIX3*, 5) components of the pathway of cholesterol biosynthesis and metabolism, and 6) factors important in establishing dorsal-ventral patterning of the forebrain. As the genetic factors involved in HPE are further identified, the complex relationships between these genes will be better appreciated. Elucidating how genetic and environmental influences interact to cause HPE will provide an understanding of the basis for the variation in phenotype and possibly even suggest interventions to improve outcome. Continued studies on the basis of HPE will improve our understanding of HPE on clinical, genetic, and molecular levels and provide a powerful tool for elucidating normal forebrain development in humans.

V22 Defekte der Cholesterolsynthese

Dorothea Haas (Baltimore / Heidelberg)

Sektion Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Cholesterolsynthesedefekte stellen sich als eine heterogenen Gruppe von Erkrankungen dar, deren gemeinsame Merkmale Skelett- und Organfehlbildungen sind. Jede dieser Erkrankungen ist auch durch eine geistige Behinderung gekennzeichnet, die häufig nicht durch strukturelle Hirnfehlbildungen bedingt ist.

Für Patienten mit Smith-Lemli-Opitz Syndrom, dem häufigsten Defekt der Cholesterolsynthese, gehören mentale Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten zu den Hauptsymptomen und können bei milde betroffenen Patienten sogar die einzigen Symptome sein. Bei der Mevalonazidurie können psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie und Gedeihstörung der typischen Manifestation

mit rezidivierenden febrilen Krisen vorausgehen. Die X-chromosomal dominante Form der Chondrodysplasia punctata und das CHILD-Syndrom sind seltene Erkrankungen, die bereits bei Geburt mit typischen schweren Skelettfehlbildungen und ichtiosiformen Hautläsionen auffallen und im Verlauf eine mentale Retardierung ausbilden.

Myelin / MRI / MRS

V23 MRI und MRS in der Differenzierung dysmyelinisierender Erkrankungen

Barbara Plecko 1,3, D. Prayer 2, G. Bernert 3, J. Simbrunner 4, F. Ebner 4, S. Gruber 5, V. Mlynarik 5, G. Harrer 6, S. Stöckler-Ipsiroglu 3

1 Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz / 3 Wien; 2 Univ. Klinik für Radiologie, Wien / 4 Graz; 5 Dep. für Medizinische Physik, Universitätsklinik Wien; 6 Univ. Klinik für Anästhesie, Wien

Einleitung: Das differentialdiagnostische Spektrum dysmyelinisierender Erkrankungen ist begrenzt und häufig wird die Verdachtsdiagnose eines Pelizaeus Merzbacher Syndromes (PMS) gestellt. Um den Stellenwert von MRI und MRS in der Differenzierung dysmyelinisierender Erkrankungen zu beurteilen, haben wir einen MRI-Myelinisierung Score erstellt. Bei allen Patienten wurde zudem ein MRS mit Single Voxel Analysen der weißen Substanz sowie Chemical Shift Imaging durchgeführt. Patienten und Methoden: Wir untersuchten 9 Patienten (8 Knaben, 1 Mädchen) im Alter von 10 Monaten bis 17 Jahren mit Dys-myelinisierung und klinischem Verdacht auf Pelizaeus Merzbacher Syndrom. Jeder Patient hatte zumindest zwei MRI Untersuchungen mit 0.5 / 1.5T. Im Myelinisierungs Score wurden 0 Punkte bei altersgemäßer Myelinisierung, 1 Punkt bei inkompletter Myelinisierung und 2 Punkte bei völlig fehlender Myelinisierung vergeben. Entsprechend den 18 ausgewählten Hirnarealen und dem physiologischen Ablauf der Myelinisierung betrug der Maximal Score bei Geburt 12, im Alter von 3 Jahren 36. Die MRS wurde an einem 3.0T Gerät mit Single Voxel Analysen der weißen Substanz sowie Chemical Shift Imaging durchgeführt. Eine molekulargenetische Analyse des PLP Gens war bei 6 Patienten verfügbar.

Resultate: Bei 2 Patienten wurde die Verdachtsdiagnose eines PMS molekulargenetisch durch das Vorliegen einer Punktmutation im PLP Gen bestätigt. Bei zwei Brüdern ist das Ergebnis der molekulargenetischen Analyse dzt. noch ausständig, die Diagnose eines PMS ist aber aufgrund der pos. Familienanamnese sowie aufgrund der klinischen und radiologischen Befunde sehr wahrscheinlich. In 4 Fällen wurde das Vorliegen eines PMS molekulargenetisch nicht bestätigt, bei einem Patienten wurde keine molekulargenetische Analyse des PLP Gens durchgeführt. Der von uns erstellte Myelinisierungs Score erlaubte keine Differenzierung innerhalb der Gruppe dysmyelinisierender Erkrankungen, war aber sehr hilfreich in der Objektivierung des Ausmaßes der Dysmyelinisierung (niedrige Interrater Variation) sowie im Follow up dieser Patienten. Die MRS Untersuchung zeigte in allen 9 Fällen auffällige Befunde, mit unterschiedlichen Ergebnissen auch innerhalb der 4 PMS Patienten. Die CSI Technik war der SV Analyse vor allem bei Vorliegen einer "fleckigen" Dysmyelinisierung überlegen.

Schlussfolgerungen: Der von uns erstellte Myelinisierungs Score erlaubte keine Differenzierung innerhalb der Gruppe dysmyelinisierender Erkrankungen. In Anbetracht des breiten klinischen und radiologischen Spektrums des PMS halten wir eine molekulargenetische Bestätigung für die Etablierung der definitiven Diagnose für unerlässlich. Um den Stellenwert der MRS in der Diagnose des PMS zu beurteilen, sind weitere Daten von molekulargenetisch bestätigten Patienten erforderlich.

V24 Die cerebrale Adrenoleukodystrophie: Bedeutung der ¹H-Magnetresonanztomographie für die Indikationsstellung zur Knochenmarkstransplantation

B. Wilken, P. Dechent, G.C. Korenke, E. Wilichowski, J. Finsterbusch, D.H. Hunneman, W. Ebell, J. Frahm, F. Hanefeld

Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universität Göttingen und Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am MPI, Göttingen

Einleitung: Die x-chromosomale Adrenoleukodystrophie ist die häufigste Leukodystrophie bei Kindern. Die Krankheit betrifft etwa 1 von 20000 Jungen und ist charakterisiert durch eine Nebenniereninsuffizienz und die Destruktion des zerebralen Myelins. Etwa 40% der Kinder entwickeln

zwischen dem 5. - 12. Lebensjahr die cerebrale Verlaufsform (cALD). Bei Beginn der klinischen Symptomatik finden sich bereits deutliche Demyelinisierungen. Die Krankheit verläuft rasch progredient und führt zum Tode innerhalb von 3-5 Jahren. Als eine Therapieoption steht die Knochenmarkstransplantation (KMT) zur Verfügung. Unsere Fragestellung lautete: wie kann für den individuellen Patienten der optimale Zeitpunkt für eine KMT bestimmt werden.

Methode: Zur Einschätzung der Krankheitsprogression stehen die MRT und die lokalisierte Protonen-Magnetresonanztomographie (MRS) zur Verfügung. Mit Hilfe der MRS können N-Acetylaspartat (NAA), Cholin (Cho), myo-Inositol (Ins), Kreatin (Cr) und Laktat (Lac) sicher identifiziert und quantifiziert werden. Die Progression der Erkrankung ist durch eine Demyelinisierung mit einem neuro-axonalen Untergang (NAA Reduktion) und Proliferation von Glia (Cholin Anstieg) sowie pathologische Stoffwechsel- und Entzündungsreaktionen (Laktat Anstieg) charakterisiert.

Ergebnisse und Diskussion: Bei 48 Patienten mit asymptomatischer ALD wurden insgesamt 168 MRS durchgeführt. 13 Patienten erhielten eine KMT. Die gemessenen absoluten Konzentrationen im Verlauf vor und nach KMT wurden zur Klärung der o.g. Frage analysiert. Als empfindlichster Parameter erwies sich der Cho/NAA Quotient, dessen Anstieg die Progression widerspiegelte. Die NAA Konzentration verminderte sich mit fortschreitender Demyelinisierung, während die Cholin Konzentration anstieg. Als kritischer Wert erwies sich ein Quotient von > 0.36 (Norm 0.23). Nach erfolgreicher Transplantation mit Stillstand der Erkrankung beobachteten wir eine Reduktion des Quotienten bedingt durch einen Abfall der Cholinkonzentration. Bei den erfolgreich transplantierten Patienten war dies ein konstanter Befund.

Die MRS mit Messung der absoluten Konzentrationen der Metabolite: NAA, Cholin, myo-Inositol und Lactat erwies sich als empfindliche Methode den optimalen Zeitpunkt für eine KMT zu ermitteln. Langzeitbeobachtungen sind notwendig, um diese Befunde zu erhärten.

V25 Die cerebrale Adrenoleukodystrophie: Indikation und Effektivität der Knochenmarkstransplantation

M. Baumann¹, E. Wilichowski¹, G.C. Korenke², A. Weddige-Diedrichs¹, C. Miech¹, D.H. Hunneman¹, B. Wilken¹, W. Ebell³, F. Hanefeld¹

¹ Abt. Kinderheilkunde, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Georg-August-Universität Göttingen

² Abt. Neuropädiatrie, Städtische Kinderklinik Oldenburg

³ Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitäts-Kinderklinik, Charité, Berlin

Einleitung: Die cerebrale Adrenoleukodystrophie (cALD) ist eine X-chromosomal rezessive Stoffwechselstörung und beruht auf einem defekten peroxisomalen Abbau der überlangkettigen Fettsäuren (VLCFA). Sie tritt bei ca. 40% aller biochemischen Merkmalsträger mit und ohne Nebennieren-Insuffizienz auf, manifestiert sich meist zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr als progrediente demyelinisierende Erkrankung mit dementiellem Abbau, pyramidalen Bewegungsstörungen, Amaurose und Krampfanfällen und führt in der Regel nach 2 – 5 Jahren zum Tod. Diätetische (fettarme Diät, Lorenzo's Öl) und immunmodulatorische (Immunglobuline, Cyclophosphamid, β -Interferon) Massnahmen haben sich als ineffektiv erwiesen bei symptomatischen Patienten. Die Knochenmarkstransplantation (KMT) stellt eine neue Therapieoption dar, die nicht nur einen Abfall der Plasma-VLCFA, sondern auch einen Arrest der Demyelinisierung bewirken kann.

Methode: Bei neu diagnostizierten Patienten werden klinisch-neurologische, neuropsychologische (Verbal-, Handlungs-, Gesamt IQ), neurophysiologische (VEP, AEP, SSEP), MR-tomografische (Loes-Score) und -spektroskopische (Cholin/NAA-Quotient) sowie endokrinologische Untersuchungen zur Staturerhebung durchgeführt. Die gleichen Untersuchungen erfolgen in regelmässigen Abständen (3-6-12 Monate) bei asymptomatischen biochemischen Merkmalsträgern der ALD mit dem Ziel, eine sich entwickelnde cALD in einem möglichst frühen Stadium zu erfassen.

Ergebnisse: Bisher sind insgesamt 57 Kinder untersucht worden. Bei bislang 16 von ihnen ist eine KMT durchgeführt worden. An Folgen der KMT verstarb ein Patient (Graft-versus-Host-Reaktion), ein Junge benötigte eine zusätzliche Lungentransplantation. Trotz erfolgreicher KMT verstarben 4 Patienten an den Folgen einer weiterhin progredienten cALD. Sie zeigten alle bei KMT einen fortgeschrittenen Verlauf mit deutlichen Demyelinisierungen im MRT (Loes-Score >4). Bei 3 weiteren Kindern mit neurologisch auffälligem Befund zum Zeitpunkt der KMT kam es nach einer vorübergehenden Befundverschlechterung nach 6-9 Monaten zu einem Arrest der cALD. Sechs Kinder, bei denen die KMT frühzeitig durchgeführt wurde, blieben im Verlauf (5 Monate bis 4 Jahre) asymptomatisch.

V26 Zerebrale Leigh-ähnliche Veränderungen bei Kindern mit Kearns-Sayre-Syndrom und pleioplasmatischen mtDNA-Rearrangements

E. Wilichowski, A. Borchert, A. Ohlenbusch, F. Hanefeld (Göttingen)
Abt. Kinderheilkunde, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Georg-August-Universität Göttingen

Das Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) ist eine mitochondriale Enzephalomyopathie und durch Beginn im Kindes- bis Jugendalter mit externer Ophthalmoplegie, Retinopathie, zerebellären Störungen, Schwerhörigkeit und/oder Herzblock charakterisiert (klassische Verlaufsform, cKSS). Bei manchen Patienten sind zusätzliche Symptome verschiedener nicht-neuromuskulärer (endokrin, hämatologisch, renal) Organsysteme beschrieben worden (multisystemische Verlaufsform, mKSS). Molekulargenetisch ist das KSS durch grosse strukturelle Mutationen der 16569 bp umfassenden mitochondrialen (mt)DNA (Deletionen, Duplikationen) gekennzeichnet.

In einer Studie über die klinischen, MR-tomografischen und -spektroskopischen sowie biochemischen und genetischen Präsentationen von mitochondrialen Zytopathien im Kindes- und Jugendalter haben wir bisher 23 Patienten mit strukturellen mtDNA-Rearrangements (3670 – 9485 bp Grösse) untersucht. Die Gewebsverteilung und die relativen Mengen der rearrangierten Moleküle (Deletions-Monomere, -Polymere; einfache, komplexe Duplikationen) wurden mittels PCR-Screening, quantitativem Southern blot und Bruchpunkt-Sequenzierung bestimmt. 15 Kinder zeigen einen multisystemischen Verlauf (Hypoparathyreoidismus [n=6], renales Fanconi-Syndrom [n=4] oder Bartter-Syndrom [n=1], Diabetes mellitus [n=2], transientes Pearson-Syndrom [n=2]). Bei allen konnten pleioplasmatische mtDNA-Rearrangements (Deletionen und Duplikationen) in allen untersuchten Geweben nachgewiesen werden. Acht von ihnen entwickelten progrediente Verläufe mit pyramidalen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen und Hirnstammsymptomen wie Strabismus, Nystagmus und Schluckstörungen, mit Rollstuhlpflichtigkeit in 7 und Tod in 2 Fällen. Die Bildgebung des Gehirns (CT, MRT) ergab in allen Fällen symmetrische Basalganglienveränderungen, wie sie charakteristisch sind für das Leigh-Syndrom. Dies konnte durch die 1H-MR-Spektroskopie bestätigt werden.

Bei Patienten mit mKSS, frühem Beginn und progredientem Verlauf deuten die Leigh-ähnlichen zerebralen Läsionen darauf hin, dass das gleichzeitige Auftreten von deletierten und duplizierten mtDNA-Molekülen mit einer derart schweren ATP-Synthesestörung vergesellschaftet ist, die ansonsten nur beim Leigh-Syndrom beobachtet wird.

V27 Hereditäre spastische Paraplegie plus - eine Erkrankung der Atmungskette?

N.I. Wolf¹, F. Ebinger¹, J.M.F. Trijbels², J.A.M. Smeitink², L.P. van den Heuvel², H.H. Goebel³, N. Breitbach¹, K. Becker⁴, L. Döderlein⁵, D. Rating¹

¹Abteilung Kinderheilkunde V (Pädiatrische Neurologie), Universitätskinderklinik Heidelberg, ²UMC Nijmegen, Nijmegen Center for Mitochondrial Disorders, Department of Paediatrics/Metabolic Disorders, Nijmegen, ³Abteilung für Neuropathologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, ⁴Universitätsaugenklinik Heidelberg, ⁵Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg

Die hereditären spastischen Paraplegien sind eine heterogene Krankheitsgruppe, deren Leitsymptom eine ausgeprägte spastische Diplegie ist. Sie können unterschieden werden einmal nach dem Erbgang in autosomal-dominante, autosomal-rezessive und x-chromosomal-rezessive Formen, zum andern in die reinen und die komplizierten Formen. Bei letzterer wird die spastische Diplegie begleitet von weiteren nachgeordneten neurologischen Symptomen.

Wir berichten über ein jetzt 9 Jahre altes Mädchen, bei der unter dem klinischen Bild einer spastischen Diplegie im Alter von 3 Jahren trotz unauffälliger Geburtsanamnese und normaler kranialer MRT eine infantile Cerebralparese diagnostiziert worden war.

Im Alter von 9 Jahren zeigte das Kind als Leitsymptom unverändert eine ausgeprägte spastische Diplegie, daneben eine leichte mentale Retardierung und einen Minderwuchs (< 3. Perc.). Die kraniale wie auch die spinale MR-Untersuchung waren normal. Die motorische und sensorische Nervenleitgeschwindigkeit waren vermindert (motorische NLG des N. tibialis 23 m/s, des N. ulnaris 38 m/s; sensible NLG des N. medianus 39 m/s). Das Elektroretinogramm zeigte subnormale skotopische Antworten. Lactat im Blut sowie die Lactatausscheidung im Urin waren normal, jedoch lagen im Liquor Eiweiß weit (217 mg/dl) und Lactat leicht (2033 µmol/l) über der oberen Normgrenze. Die Kombination dieser pathologischen Befunde ließ an eine Erkrankung der Atmungskette denken. In der histopathologischen Untersuchung des Muskels zeigte sich lediglich eine disseminierte Typ I-Faseratrophie, keine ragged-red fibres oder COX-negative Fasern. In der Nervenbiopsie fand sich eine Hypomyelinisation. Die biochemische Untersuchung von gefrorenem Muskelgewebe ergab stark

erniedrigte Aktivitäten für Komplex I und PDHc-E1. Eine Analyse der mitochondrialen DNA war unauffällig.

Bei der Kombination dieser Symptome und negativer Familienanamnese kann klinisch die deskriptive Diagnose einer autosomal-rezessiv vererbten komplizierten Form der hereditären spastischen Paraplegien gestellt werden, der in diesem Fall eine Störung der Atmungskettenfunktion zugrunde liegt. Inzwischen wurden bei einer Form der hereditären spastischen Paraplegie Mutationen in einem nukleären Gen, SPG7, nachgewiesen, das für eine mitochondriale Metalloprotease, Paraplegin, kodiert, die an der inneren mitochondrialen Membran proteolytische und Chaperonfunktionen innehat. Unsere Patientin zeigt allerdings nicht das gleiche klinische Bild wie die dort beschriebenen Patienten, auch fanden sich in der histopathologischen Untersuchung des Muskels nicht, wie in jenen Fällen, deutliche Hinweise auf eine mitochondriale Erkrankung. Trotzdem ist bei einem kombinierten Atmungskettendefekt eine Störung im Import oder Folding von Proteinen denkbar.

V28 Spastische Tetraparese mit schwerer Hypomyelinisierung

S. Schilling¹, D. Petersen², J. Sperner¹

1) Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 2) Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikum Lübeck, Medizinische Universität zu Lübeck

Die klinische Entwicklung und der MRT-Verlauf eines jetzt siebenjährigen Knaben werden dargestellt. Kasuistik: Erstes Kind nicht konsanguiner Eltern, keine Aborte, FA: keine neurologischen Erkrankungen. Unauffällige Schwangerschaft Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig. Mit 11 Monaten kein freies Sitzen. Bei Erstvorstellung mit 18 Monaten deutliche Muskelhypotonie, mit 2 Jahren Verlust feinmotorischer Handfunktionen und Entwicklung einer spastischen Tetraparese. Mit 7 Jahren noch kein freies Laufen. Schwere Dysarthrie und deutliche mentale Retardierung bei freundlichem Wesen und gutem Gedächtnis für Orte und Personen.

Ausgedehnte Stoffwechselfeldiagnostik (Blut, Liquor, Urin, Muskel, Fibroblasten) blieb ohne pathologischen Befund. Die Molekulargenetik für Pelizäus Merzbacher sowie der Stoffwechselfeldiagnostik für alle bekannten Leukodystrophien waren negativ. Im N.suralis fand sich eine leichte Rarefizierung myelinisierter Axone, im Muskel nur eine geringe unspezifische Vermehrung von Mitochondrien und Fettvakuolen.

Zerebrale MRTs im Alter von 1,5, 2, 4, und 6 Jahren zeigten ein konstantes Fehlen der Myelinisierung in den Großhirnhemisphären auf T2-gewichteten Bildern, während die T1-Wichtung physiologische, wenngleich nicht altersentsprechende Zunahmen der Signalintensität aufwies. Das Kleinhirn erschien normal myelinisiert, zeigte jedoch im Alter von 4 und 6 Jahren eine progrediente Hemisphärenatrophie, parallel dazu fielen symmetrische Basalganglienveränderungen mit einer Pallidumdegeneration auf. In der Literatur finden sich bis jetzt keine vergleichbaren Beobachtungen.

Neuromuskuläre Erkrankungen

V29 Beurteilung der respiratorischen Funktion bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen (NME)

U. Mellies¹, R. Ragette¹, C. Schwake², H. Böhm¹, T. Voit², H. Teschler¹,

1) Ruhrlandklinik-Essen, Abt. Pneumologie/Schlafmedizin,

2) Universitätskinderklinik-Essen, Allg. Kinderheilkunde/Neuropädiatrie

Einleitung: Bei vielen NME ist der Atemmuskulatur (AM) beteiligt, die AM-Schwäche progredient und das chronische AM-Versagen Ursache von Morbidität und frühzeitigem Tod vieler Patienten. Vor einer manifesten Respiratorischen Insuffizienz am Tage (RI) lassen sich Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) nachweisen. Untersucht wurden bei NME 1.) der Zusammenhang von Atemmuskelfunktion (AmFu) und Lungenfunktion (LuFu), 2.) Häufigkeit und Muster von SBAS, 3.) Prädiktoren von SBAS.

Patienten und Methoden: 55 Kinder und Jugendliche mit NME (33 Muskeldystrophien, 12 SMA, 8 Myopathien, 2 HMSN), 10,5±5,1 (2-21) Jahre, wurden wegen v.a SBAS (n=49) oder RI, (n=6) mit LuFu und AmFu, Blutgasanalyse (BGA), Polysomnografie (PSG) und Kapnometrie (PtcCO₂), untersucht.

Ergebnisse: Mit progressiver Verminderung der inspiratorischen Muskelkraft (Pimax) nahmen Inspiratorische Vitalkapazität (IVC) ($r=0,64$, $p<0,001$), PaO₂ ($r=0,59$, $p<0,001$) und SaO₂ ($r=0,63$, $p<0,001$) ab und die Beanspruchung der AM ($r=-0,60$, $p<0,001$) und PaCO₂ zu. 41 Patienten (IVC 57±23%) hatten eine normale BGA, 6 Patienten (IVC 33±15%) ein hyperkapnisches Atemversagen (PaCO₂>45mmHg) und 8 Patienten (IVC 16±5%) ein hyperkapnisch-hypoxämisches Atemversagen (PaO₂<70mmHg). Mit Abnahme der IVC nahmen der Schweregrad von SBAS zu: 18 Pat. ohne SBAS hatten eine leichte Restriktive Ventilationsstörung (RV, IVC 77±18%), 12 Pat. mit Hypopnoen (=Entsättigungen > 4%, Dauer >10s, >10/h) im REM-Schlaf eine mittelschwere RV (IVC 55±20%), 11 Pat. mit nächtlicher Hypoventilation (HV, PtcCO₂ >50mmHg in NonREM u/o REM) eine schwere RV (IVC 32±14%). Der Grad der Atmungsstörung korrelierte mit IVC ($r=-0,83$, $p<0,001$) und Pimax ($r=-0,67$, $p<0,001$). SBAS wurden durch eine IVC<60% mit einer Sensitivität (Sens.) von 92%, einer Spezifität (Spez.) von 61% und einem positiven prädiktivem Wert (ppw) 76% vorhergesagt, die kontinuierliche nächtliche Hypoventilation durch eine IVC<40% (Sens. 100%,Spez. 66%, ppw 29%) oder einen PaCO₂>43mmHg (Sens. 85%, Spez. 97%, ppw 92%).

Schlussfolgerung: Die Atemmuskelfunktion korreliert mit der IVC, dem Gasaustausch am Tage und dem Grad von SBAS. SBAS lassen sich durch Funktionsuntersuchungen am Tage voraussagen. Die Kombination von LuFu, AmFu, BGA und PSG erlaubt eine genaue Beschreibung der respiratorischen Funktion und Reserve. Dies hat Implikationen für das weitere Management, die Prognose und die Indikationsstellung zur Beatmung.

V30 Endexpiratorische CO₂-Erhöhung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

*G.Bernert, A.DellaMarina, *R.Rath, A. Peyrl, *M.Freilinger, *Th Frischer, #K.Toifl

*Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Arbeitsgruppen Neuropädiatrie und Pädiatrische Pulmologie, #Klinik für Kinder- und Jugendneuropsychiatrie, Universitätskliniken - AKH-Wien

Einleitung: Progrediente neuromuskuläre Erkrankungen gehen häufig mit schlafassoziierten Atemstörungen einher. Diese bleiben oft klinisch stumm, lassen sich jedoch in der Polysomnographie (PSG) als Apnoen, Hypopnoen und Sättigungsabfälle nachweisen. Die Rolle der Hyperkapnie bleibt dabei häufig unberücksichtigt, denn die kontinuierliche Messung der endexpiratorischen CO₂ – Konzentration (EtCO₂) wird oft nicht in das PSG – Protokoll inkludiert. Wir präsentieren erste Daten zur Relevanz der EtCO₂Messung bei Patienten mit progredienten neuromuskulären Erkrankungen.

Patienten: 19 Patienten (Alter 4 - 20 Jahre) mit folgenden Diagnosen wurden einer PSG unterzogen: Muskeldystrophie Duchenne (DMD): 10, Muskeldystrophie Becker (BMD): 2, Fazio-Skapulo-Humeraler Muskeldystrophie (FSHD): 1, Spinale Muskelatrophie (SMA): 4, nicht klassifizierte Myopathie: 2

Methode: Neben der standardmäßigen Registrierung (epas 32-somno, Schwarzer) von Elektroencephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG), submentaler Elektromyographie (smEMG), Elektrokardiographie (EKG), oronasalem Atemfluß, Bauch- und Brustbewegungen, O₂-Sättigung, Atemgeräuschen (Larynxmikrofon), Körperlage und Körperbewegungen wurde zusätzlich CO₂ in der endexpiratorischen Luft (EtCO₂) kontinuierlich gemessen. Bei 13 Patienten die eine ausreichende Mitarbeit gezeigt haben, wurde eine Spirometrie durchgeführt. Klinische Symptome einer schlafassoziierten Atemstörungen wurden bei Patienten und Eltern mit einem standardisierten Fragebogen erfragt.

Resultate: Von 19 Patienten mit kontinuierlicher EtCO₂-Messung zeigten 5 erhöhte Werte im Schlaf, nur 2 davon in Kombination mit Sättigungsabfällen. Bei 13/19 war die Durchführung der Spirometrie möglich, jedoch nur 3/5 mit pathologischen EtCO₂ - Werten zeigten auch eine pathologische Lungenfunktion (FVC<70%). Das durchschnittliche Alter korrelierte nicht mit der Wahrscheinlichkeit erhöhter EtCO₂- Werte. Klinische Symptome einer schlafassoziierten Störungen gaben 13/19 aller erfaßten, bzw. 4/5 der Patienten mit erhöhten EtCO₂ - Werten an.

Zusammenfassung: Die Erfassung von klinischen Symptomen und die Ruhe-Lungenfunktionsmessung eignen sich nur bedingt zur Erfassung von schlafassoziierten Atemstörungen bei pädiatrischen Patienten mit progressiven Myopathien. Die EtCO₂ scheint ein sensitiver und damit relevanter Parameter zur Messung der Lungenfunktion im Schlaf zu sein.

V31 Schlaf und respiratorische Funktion bei Kindern und Jugendlichen mit congenitaler Muskeldystrophie

C. Schwake¹, U. Mellies², R. Ragette², M. Baethmann¹, H. Teschler², T. Voit¹
¹Allgemeine Pädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universitätsklinik Essen
²Ruhrlandklinik Essen, Abteilung Schlafmedizin und Respiratorische Insuffizienz

Congenitale Muskeldystrophien (CMD) sind eine heterogene Gruppe von Muskelerkrankungen. Merosin-positive (mp-CMD) und merosin-negative (mn-CMD) machen je ca. 50% der Erkrankungen aus. Restriktive Ventilationsstörungen können zu schwerwiegenden Komplikationen führen (Pneumonien, Cor pulmonale), allerdings gibt es hierzu für CMD-Patienten nur wenige Daten.

Je 7 Patienten mit mp-CMD (7,4±4,7 Jahre, 1-12) und mn-CMD (8,4±3,0 Jahre, 5-13) wurden mit Lungen- (Insp. Vitalkapazität, IVC) und Atemmuskelfunktion (max. Inspirationskraft P_Imax), art. Blutgasanalyse (BGA, PaO₂, PaCO₂) und Polysomnografie (PSG) mit transkutaner PtcCO₂-Messung untersucht.

3/14 Patienten (1 mp-CMD, 2 mn-CMD) hatten ein hyperkapnisches Atemversagen (PaCO₂>45mmHg), bei 6/11 Patienten (3 mp-CMD, 3 mn-CMD) mit normaler BGA ließen sich Hypopnoen oder Hypoventilation im Schlaf und bei 5 Patienten (3 mp-CMD, 2 mn-CMD) eine normale Atmung im Schlaf nachweisen. Bei einer Patientin mit mp-CMD, normaler IVC und normaler BGA wurde durch den CO₂-Rückatmungs-Test die zentrale Genese der nächtlichen Hypoventilation nachgewiesen. Patienten mit mn-CMD hatten eine niedrigere IVC (29,6±20,5% vs 64,8±34,2%), einen niedrigeren P_IMax (2,68±0,82 vs 3,26±1,66kPa, beide nicht signifikant) und einen niedrigeren PaO₂ (77,3±12,4 mmHg vs. 93,8±18,2 mmHg, p<0,02). Im Schlaf waren mittlere Sauerstoffsättigung SaO₂ (93,8±5,9% vs 93,7±6,9%) ähnlich, der mittlere PtcCO₂ (46,6±6,2mmHg vs 43,8±6,8 mmHg) höher, die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die IVC korrelierte mit der BGA: PaCO₂ (R=-0,84, p<0,002) und PaO₂ (R=0,87, p<0,0006) und dem Gasaustausch im Schlaf: mittlere SaO₂ (R=0,73, p<0,02) und minimale SaO₂ (R=0,79, p<0,005).

Schlußfolgerung:

Bei Patienten mit mn-CMD ist die Lungenfunktion früher und stärker eingeschränkt. Bei normaler BGA sind Atemstörungen im Schlaf häufig und gehen dem Atemversagen am Tage voraus. Auch bei normaler Lungenfunktion kann durch ZNS-Beteiligung eine zentrale Hypoventilation bestehen. Bei Patienten mit CMD sollten regelmäßige BGA- und Lufu-Kontrollen, bei Symptomen oder schwerer restriktiver Ventilationsstörung auch eine PSG durchgeführt werden.

Gefördert durch: Interdisziplinäre Forschung der Universität Essen

V32 Messung der isometrischen Muskelkraft mit einem handgehaltenen Dynamometer - Normwerte für gesunde Kinder und Praktikabilität bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

J. Kirschner¹, K. Kobes¹, F. Pohlmann¹, J.Schulte-Mönting², R.Korinthenberg¹

1) Abt. Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitätsklinik und 2) Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität Freiburg i. Br.

Einleitung: Die Muskelfasermessung ist eine allgemein anerkannte Methode, um den Verlauf verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen zu beurteilen. Eine objektive Kraftmessung ist sowohl für den klinischen Alltag (Diagnostik und Therapie) wie auch bei der wissenschaftlichen Evaluation verschiedener Interventionen sehr hilfreich. Normwerte für größere Kollektive von gesunden Kindern liegen bisher nicht vor. Methode: Mit einem handgehaltenen Dynamometer wurde an 15 verschiedenen Muskelgruppen in standardisierten Gelenkpositionen die isometrische Muskelkraft gemessen. Anhand von 197 gesunden Kindern (Alter 3-16 Jahre) wurden Normwerte errechnet und Perzentilenkurven jeweils für Mädchen und Jungen und für die rechte und linke Seite getrennt errichtet. Bei 40 Patienten (Alter 6-27 Jahre) mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wurde anschließend die Praktikabilität der Methode geprüft. Ergebnisse: Jungen erwiesen sich schon ab 3 Jahren bei 9 von 15 Muskelgruppen stärker als die Mädchen. Mit 11 bis 13 Jahren stieg die Kraft der Jungen bei den meisten Muskelgruppen exponentiell an, während der Kraftzuwachs bei den Mädchen hauptsächlich linear verlief. Rechte und linke Seite zeigten eine sehr hohe Korrelation (0,96-0,99). Signifikante Unterschiede fanden sich bei den Jungen für 7 Muskelgruppen, bei den Mädchen nur für 4 Muskelgruppen. Hierbei war durchgehend rechts dominant über links. Bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wurde die Messung gut toleriert. Die Abweichungen zwischen den Wiederholungsmessungen lagen im Durchschnitt bei 15%. Der Vergleich mit den Perzentilenkurven

für gesunde Probanden spiegelt das typische Verteilungsmuster des Kraftverlustes bei den verschiedenen Erkrankungen wieder. Zusammenfassung: Der Einsatz eines handgehaltenen Dynamometers erwies sich als einfache, reliable Methode zur Messung der isometrischen Muskelkraft bei gesunden Kindern und bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Bei den Patienten erlaubt der Vergleich mit den Normwerten und Perzentilenkurven eine objektivierbare Beurteilung des Kraftverlustes und Verteilungsmusters.

V33 Kernspintomographische Beurteilung von Skelettmuskelfaserschädigungen nach Kontrastmittelgabe in Tiermodellen mit Progressiver Muskeldystrophie

V. Straub¹, H. Amthor¹, J. Weber², T. Egelhof², K. P. Campbell³, T. Voit¹, M. Forsting²

¹Abteilung für Allg. Pädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universitätsklinik Essen

²Abteilung für Neuroradiology, Universitätsklinik Essen

³HHMI, Dept. of Physiology/Biophysics and Dept. of Neurology, University of Iowa, USA

Der intrazelluläre Nachweis von Plasmaproteinen in Skelettmuskelfasern und die stark erhöhte Creatinkinase-Aktivität im Serum unterstreichen die pathogenetische Bedeutung von Membrandefekten bei den progressiven Muskeldystrophien. Mit Hilfe neuer, Albumin-bindender Kontrastmittel haben wir in kernspintomographischen Untersuchungen die sarkolemmale Integrität muskeldystrophischer Tiermodelle getestet. Intravenös verabreichte Gadolinium- und Albumin-gebundene Kontrastmittel werden nicht in Skelettmuskelfasern gesunder Versuchstiere aufgenommen. In Dystrophin-defizienten mdx-Mäusen hingegen, einem Tiermodell für die Duchenne'sche Muskeldystrophie, kam es zu einer deutlichen Anreicherung der Kontrastmittel in Skelettmuskelfasern. Dies konnte sowohl kernspintomographisch als auch histologisch nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, daß verschiedene Skelettmuskeln unterschiedlich stark betroffen waren. Wir haben ebenfalls die intravenöse Kontrastmittelanreicherung in Sgca-null Mäusen untersucht, einem Tiermodell für Sarcoglycan-defiziente Gliedergürtel Muskeldystrophien. Ähnlich wie bei den mdx-Mäusen fand sich im MRT auch hier eine fokale Anreicherung der Albumin-gebundenen Kontrastmittel in der Skelettmuskulatur. Unsere Ergebnisse zeigen, daß der Einsatz von Kontrastmitteln in der Kernspintomographie der Skelettmuskulatur Aufschlüsse über das Auftreten und das Ausmaß von Membrandefekten bei Muskeldystrophien geben kann. Weiterhin soll erforscht werden inwiefern dieses nicht-invasive Verfahren differentialdiagnostisch genutzt und zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle von Muskeldystrophien eingesetzt werden kann.

V34 Frühinfantile, rasch progressive Muskeldystrophie

A. von Moers¹, V. Varnholt², S. Buddenberg³, G. Stoltenburg-Didinger⁴

¹) Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie und ²) Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Charité, HU Berlin, ³) Kinderklinik Lindenhof, ⁴) Inst. f. Neuropathologie, FU Berlin

Wir berichten über eine aussergewöhnliche schwer verlaufende Muskelerkrankung bei zwei Brüdern nicht verwandter Eltern. Beide Jungen hatten eine normale Schwangerschaft und einen unkomplizierten Geburtsverlauf.

Patient 1: In den ersten Lebensmonaten war die statomotorische und mentale Entwicklung normal. Im Alter von 5 Monaten fiel vermehrter Speichelfluß und eine Verschlechterung der Kopfkontrolle auf. In den folgenden Monaten wurde ein rasch progredienter Verlust der willkürmotorischen Fähigkeiten beobachtet. Der CK-Wert i.S. lag bei 4000-5000U/l. In der Muskelbiopsie bestanden ausgeprägte Zeichen einer Myopathie mit massiver Re- und Degeneration. Die Immunhistologie ergab keinen Anhalt für eine Defizienz von Dystrophin, Sarkoglykanen oder Merosin. Ab dem 9. Lebensmonat wurden fokale und sekundär generalisierte Anfälle beobachtet. Im EEG bestanden Zeichen multifokaler HSA. Es hatte sich eine Mikrozephalie entwickelt, im MRT wurde eine leichte, globale Hirnatrophie beschrieben. Im Alter von 10 Monaten wurde eine Beatmung begonnen, die inzwischen als häusliche Dauerbeatmung über ein Tracheostoma durchgeführt wird. Die motorischen Fähigkeiten sind vollständig erloschen, inklusive der Funktion der externen Augenmuskeln. Der CK-Wert lag zuletzt bei 14 U/l

Patient 2: Der 6 Monate alte Bruder hatte sich bis zum 5. Lebensmonat altersgerecht entwickelt. Dann fiel er ebenfalls durch Hypersalivation und eine nachlassende Kopfkontrolle auf. Der CK-Wert i. S. lag bei 4000 U/l.

Eine familiäre Myopathie (autosomal-rezessiv/X-rezessiv?) mit einem derartig malignen Verlauf ist bisher nicht beschrieben worden. Sowohl bei den bisher bekannten Formen kongenitaler

Muskeldystrophien oder Strukturmyopathien als auch bei den schweren Verlaufsformen der Gliedergürtelmuskeldystrophien und Dystrophinopathien kommt es nicht zu einem kompletten Untergang der quergestreiften Muskulatur innerhalb von Monaten. Es werden die klinischen Befunde und die Ergebnisse apparativer Untersuchungen vorgestellt. Darüber hinaus erfolgt die Darstellung diagnostischer Strategien zur weiteren Abklärung dieser ätiologisch und pathogenetisch ungeklärten Erkrankung.

V35 Kongenitale Form der facioskapulohumeralen Muskeldystrophie – Wichtige Differentialdiagnose bei kongenitaler Myopathie

U. Schara, W. Mortier

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im St. Josef-Hospital, Universitätsklinik, Bochum

Es wird über einen jetzt 8jährigen Jungen berichtet, der im Alter von 5 Jahren wegen einer psychomotorischen Retardierung und muskulären Hypotonie vorgestellt wurde. Wir fanden zusätzlich eine ausgeprägte Dystrophie (Gewicht, Länge < 3. Perc., KU 3. Perc.), was eine Störung des ersten Neurons nahelegte. Aufgrund weiterer Befunde musste die Verdachtsdiagnose revidiert werden. Klinisch im Vordergrund standen eine deutliche muskuläre Hypotonie, Muskelschwäche, Muskelatrophie betont im Gesicht und Schultergürtel sowie erloschene Reflexe der oberen und schwach auslösbare Reflexe der unteren Extremitäten. Daneben fanden sich eine psychische Retardierung und eine bereits diagnostizierte Innenohrschwerhörigkeit. Spezielle Befunde zeigten eine erhöhte Kreatinkinase (max. 2662 U/l), sonographisch und elektromyographisch myogene Veränderungen, kernspintomographisch eine Bestätigung der deutlich atrophischen Muskulatur, besonders im Schultergürtel und an der vorderen Thoraxwand. Anamnese und vorliegende Befunde wiesen auf eine kongenitale Myopathie mit erheblicher psychischer Beeinträchtigung hin. Die Muskelbiopsie zeigte lichtmikroskopisch keinen dystrophen Prozess, sondern lediglich eine Fasergrößenvariabilität. Elektronenmikroskopie und die Kernspintomographie des Schädels ergaben keine Auffälligkeiten, was kongenitale Formen der Muskeldystrophien ausschloss. Die Kombination von Dystrophie, neuromuskulärer Symptomatik (Verteilung der Muskelschwäche und -atrophie, CK-Erhöhung, Myosonographie- und EMG-Befunde) und Störungen des ersten Neurons (psychische Retardierung, Innenohrschwerhörigkeit) führten zur Verdachtsdiagnose einer kongenitalen Form der facioskapulohumeralen Muskeldystrophie, trotz der unspezifischen Befunde der Muskelbiopsie. Die molekulargenetische Untersuchung (Fr. Prof. Koch, Marburg) bestätigte diese Diagnose; das EcoRI-Fragment auf Chromosom 4q35 war mit 10 kb bei unserem Patienten deutlich verkürzt.

DESITIN - SATELLITENSYMPOSIUM

Stellenwert des Oxcarbazepins in der Therapie kindlicher Epilepsien

V36 Pharmakologie des Oxcarbazepins : Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Interaktionen

Ulrich Stephani

Univ.-Kinderklinik Kiel, Klinik für Neuropädiatrie

Oxcarbazepin (OXC) wurde 1963 synthetisiert. Frühe klinische Studien zeigten eine dem Carbamazepin (CBZ) äquivalente Wirksamkeit bei verbesserter Verträglichkeit.

Tierexperimentelle Befunde zum Wirkungsmechanismus und zur Teratogenität: An Rückenmarksneuronen von Mäusen hemmen OXC und MHD hochfrequente repetitive Entladungen natriumabhängiger Aktionspotentiale. In kortikostriatalen Slice-Präparaten von Ratten findet sich eine Hemmung glutamaterger exzitatorischer postsynaptischer Potentiale. Dabei führt OXC wie CBZ oder LTG zu einer Hemmung der Freisetzung von Glutamat und anderen exzitatorischen Aminosäuren. Darüber hinaus bewirkt MHD eine Abnahme von hochschwelligem Kalziumströmen.

OXC und MHD hemmen im elektrischen maximalen Elektroschock- (MES-) Modell bei Nagern ohne Toleranzentwicklung die tonische Extension der hinteren Extremitäten. Darüber hinaus sind OXC und MHD auch im Kindling - Modell wirksam, während sich sowohl OXC als auch MHD im Pentylentetrazol - Modell als wenig wirksam zeigten.

In den meisten Tierversuchen war OXC weder teratogen noch mutagen. Bei Ratten fand sich ab einer Dosierung von 300 mg/kg täglich eine dosisabhängige Teratogenität.

Pharmakologie und Pharmakokinetik: OXC (10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid) ist ein 10-Keto-Analogon von CBZ, weitgehend neutral und lipophil. OXC wird beim Menschen rasch und fast vollständig zu einem Razemat des aktiven Metaboliten 10,11-Dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carboxamid metabolisiert (Monohydroxyderivat, MHD).

MHD ist wie OXC lipophil und bluthirnschrankengängig. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,3 und 0,8 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit der eingeführten Galenik wird durch Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst. Charakteristika der Substanz sind: Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen (C_{max}) des MHD nach 4-6 Stunden, eine Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) für OXC zwischen 1-5 Stunden, diejenige für MHD zwischen 8-13 Stunden, eine Eiweißbindung für OXC von rund 70%, für das MHD nur etwa 40% und nicht vorhandene Autoinduktion des Metabolismus unter chronischer Einnahme. Unterschiede von OXC gegenüber CBZ: Unwesentliche Metabolisierung durch das mikrosomale hepatische Zytochrom-Oxydase P-450-Enzymsystem und überwiegende Reduktion durch eine nicht-mikrosomale und nicht-induzierbare Keto-Reduktase zu dem MHD, dann zum größten Teil Glukuronidierung; keine Epoxidbildung wie bei CBZ. Die Elimination erfolgt zu über 95% renal, dabei aber zu weniger als 1% als unverändertes OXC.

Die MHD-Serumkonzentration (mittels HPLC und Gaschromatographie zu bestimmen) korreliert linear (300-2400 mg/Tag) mit der OXC-Dosis, und als therapeutisch erwünschter Bereich der Serumkonzentration gilt 40-125 $\mu\text{mol/l}$ (= 10-25 mg/l).

Die Pharmakokinetik von OXC im Kindesalter zeigt wie bei den meisten anderen Antiepileptika eine raschere Metabolisierung. Bei 31 Kindern im Alter zwischen 2 und 12,5 Jahren nahm die $t_{1/2}$ mit zunehmendem Alter signifikant zu.

Medikamentöse Interaktionen: Niedrige bis mittlere OXC-Dosen haben keine regelhaften Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen von CBZ, PB, PHT oder VPA. Bei hohen OXC-Dosen nimmt die PB bis zu 15% und PHT-Konzentration sogar 40% zu. Umgekehrt ist bei CBZ durch OXC eine Abnahme der Konzentration um bis zu 22% beobachtet worden. Auch die Serumkonzentration von LTG wird offenbar verringert. Dies beruht wahrscheinlich auf einer Induktion der hauptsächlich für die Elimination von LTG verantwortlichen UDP-Glucuronyltransferase. Im Gegensatz zu CBZ interferiert OXC nicht mit dem Antikoagulans Warfarin und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nicht mit Phenprocoumon. Demgegenüber kommt es bei hormoneller Kontrazeption zu einer auf etwa die Hälfte verringerten Bioverfügbarkeit sowohl der Östrogen- als auch Gestagenkomponente. Auch bei einer Kombination mit dem Kalziumantagonisten Felodipin kommt es zu einer Abnahme von dessen AUC. CBZ, PB, PHT und schwächer auch VPA können wahrscheinlich über eine vermehrte Glukuronidierung zu erniedrigten MHD-Konzentrationen führen; bei VPA-Komedikation ist eine leichte Zunahme des freien OXC-Anteils möglich. Clobazam (CLB) ist meist ohne Effekt, Einzelfällen sind signifikant erhöhte MHD-Konzentrationen möglich. Felbamal führt zu keinen Veränderungen beim MHD, aber zu erhöhten Konzentrationen von OXC und dem DHD. Der Kalziumantagonist Verapamil bewirkt eine MHD-Abnahme um etwa 20%. Das Antibiotikum Erythromycin, das Antazidum Cimetidin und das Analgetikum Dextropropoxyphen sind ohne Einfluss.

V37 Oxcarbazepin: Vor- und Nachteile gegenüber Carbamazepin

Gerhard Kurlmann
Univ.-Kinderklinik Münster, Bereich Neuropädiatrie

Oxcarbazepin (OXC) (10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carboxamid) ist ein 10-Keto-Analogon oder – Homologon von Carbamazepin (CBZ). OXC hat mit CBZ den Dibenzazepinkern gemeinsam, am Azepinring ist jedoch eine Ketogruppe eingeführt. OXC wird im Gegensatz zum CBZ nicht von einer Epoxidase zu CBZ-Epoxid oxidiert, sondern durch eine Reduktase zum aktiven Hauptmetaboliten 10,11-Dihydro-10-hydroxy-carbamazepin oder Hydroxycarbazepin – kurz Monohydroxy-CBZ oder Monohydroxyderivat (MHD) hydroxyliert. Eine Epoxidbildung wie beim CBZ findet nicht statt. Im Gegensatz zu CBZ wird OXC weniger durch das mikrosomale hepatische Zytochrom-Oxydase P-450 Enzymsystem metabolisiert, welches sehr leicht induziert oder gehemmt werden kann. OXC wird durch eine vom P-450-System unabhängige, nicht mikrosomale und nicht induzierbare Keto-Reduktase zu MHD reduziert, welches seinerseits wiederum unabhängig vom P-450-System und nur wenig induzierbar glukuronidiert und renal ausgeschieden wird. Im Gegensatz zum CBZ zeigt OXC auf Grund dieses Metabolismus keine Autoinduktion und hat ein wesentlich geringeres Interaktionspotential. Dosisabhängig besteht eine selektive Induktion von P-450III A-Isoenzy-

men (Hemmung von CYP2C19, Induktion von CYP3A4 + CYP3A5), die für den Metabolismus von Steroidhormonen und Dehydroxyridin-Kalzium-Antagonisten verantwortlich sind.

Vom Wirkmechanismus her unterscheiden sich OXC und CBZ tierexperimentell nicht wesentlich, der nachweisbare Einfluß des OXC auf spannungsabhängige Kalziumkanäle könnte den positiven Effekt bei CBZ-Resistenz erklären. OXC / MHD hemmt hochfrequente repetitive neuronale Entladungen spannungsabhängiger Natriumkanäle. Sekundär wird wie bei CBZ die Ausschüttung von Glutamat und anderen Neurotransmittern gehemmt. Tierexperimentell ließ sich bei PTZ-induzierten Anfällen kein Unterschied zwischen OXC, CBZ und PHT im sich entwickelnden Hirn nachweisen.

Bei zuvor therapieresistenten Verläufen unter Einfluß von CBZ vermag OXC in bis zu 30 % eine signifikante Anfallsreduktion herbeizuführen. Dies gilt sowohl in Mono- als auch in Polytherapien. Bei Vorbestehen einer CBZ-Therapie wurde CBZ 1:1.5 abrupt umgesetzt und in der Regel gut vertragen. In der häufigen Comedikation mit Valproat steigt dieses durch den Wegfall der Enzyminduktion durch CBZ deutlich an. Auch die CBZ – induzierte Absenkung der LTG-Konzentration ist nach Umsetzen auf OXC reversibel.

Das Nebenwirkungsspektrum ähnelt dem des CBZ und ist dosisabhängig; allergische Hautreaktionen treten unter OXC deutlich seltener auf. Trotz bekannter Kreuzreaktion kann eine Umstellung auf OXC durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu Erwachsenen ist bei Kindern ein Anstieg der MHD-Konzentration unter gleichzeitiger Erythromycinbehandlung nur in seltenen Fällen mitgeteilt. Eine Hyponatriämie unter OXC ist ein häufiger laborchemischer, dosisabhängiger Befund, in der Regel aber klinisch symptomlos und unter Dosisreduktion reversibel.

Der Einfluß von CBZ auf den Schilddrüsen- und Sexualhormonstoffwechsel ist nach Umsetzen auf OXC reversibel; nach bislang vorliegenden Daten hat OXC keinen negativen Effekt auf die Entwicklung der Pubertät und den Eintritt des Pubertätswachstumsschubes. Die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva ist sowohl unter CBZ wie OXC unsicher, so daß andere Methoden der Verhütung gewählt werden müssen.

Neuropsychologische Befunde bei Kindern unter OXC liegen bislang nicht vor. Spektralanalysen des EEGs haben eine dem CBZ ähnliche Frequenzverlangsamung ergeben.

Zusammenfassend sollte OXC auf Grund seines günstigen Gesamtspektrums im Vergleich zum CBZ bei neu zu behandelnden fokalen Epilepsien des Kindesalters nach Einsatz von Sulthiam Mittel der weiteren Wahl sein. Therapieresistente fokale Epilepsien unter CBZ Mono- oder Polytherapie können vom Umsetzen auf OXC deutlich profitieren.

V38 Indikationen, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oxcarbazepin in der Mono- und Kombinationstherapie bei Kindern mit Epilepsien

Elisabeth Korn-Merker
Epilepsie-Zentrum (Bethel / Bielefeld)

Einleitung

Seit Februar 2000 ist Oxcarbazepin (OXC) in Deutschland zur Behandlung von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Kinder ab dem 6. Lebensjahr zugelassen. Sicherheitsdaten liegen für Kinder schon ab einem Alter von zwei Jahren vor.

Auf Grund von guten Erfahrungen in anderen Ländern haben viele Patienten in Deutschland dieses Medikament auch schon vor der offiziellen Zulassung erhalten. OXC war über die internationale Apotheke problemlos beziehbar.

Indikationen

Symptomatisch bzw. kryptogene fokale Epilepsien sind sicherlich die Hauptindikationen zum Einsatz von OXC. Gut 80 Prozent der von uns mit OXC behandelten Kinder und Jugendlichen hatte diese Diagnose. Auch bei Patienten mit multifokalen Epilepsien hat sich dieses Medikament bewährt. Dies gilt auch für Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen.

Bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, haben wir OXC, dann allerdings in Kombinationstherapie, eingesetzt. Ein sehr großer Vorteil liegt dabei in der geringen Interaktion mit anderen Substanzen, speziell Valproat.

Bei den idiopathisch fokalen Epilepsien kommt OXC eher selten an erster Stelle zum Einsatz. Einige Kinder, die bereits vor der stationären Behandlung auf OXC eingestellt, aber nicht ausdosiert waren, haben das Medikament bei uns bis zur Nebenwirkungsgrenze erhalten, um keine Chance ungenutzt zu lassen. Ganz vereinzelt sahen wir eine Verschlechterung der Symptomatik.

Primär generalisierte Epilepsien stellen sicher keine Indikation für OXC dar.

Epilepsien mit generalisierten und fokalen Zeichen sind, insbesondere bei Kombinationstherapien, eine Indikation für OXC.

Wirksamkeit

Glauser (2000) konnte in einer multizentrischen Add-on-Studie die Überlegenheit von OXC gegenüber Placebo eindeutig nachweisen. Eine Monotherapie mit OXC im Vergleich mit Phenytoin (PHT) zeigte bzgl. der Anfallsreduktion keinen signifikanten Unterschied beider Substanzen (Guerreiro 1997), unter PHT traten jedoch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auf. Auch im Vergleich mit Valproat (VPA), allerdings bei Erwachsenen (Christe 1997) zeigte OXC in Monotherapie statistisch keine schlechtere Wirksamkeit.

Bereits 1987 (Reinikainen) war eine Doppel-Blind-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von OXC und Carbamazepin (CBZ) bei Erwachsenen durchgeführt worden. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf Wirkung und Nebenwirkungen.

Unsere Erfahrungen zeigen jedoch, dass OXC dem CBZ in der **Kombinationstherapie** überlegen ist. Daten von 69 Patienten wurden bereits veröffentlicht (Tokarzewski 2000). In dieser Gruppe hatten alle Patienten CBZ ohne Effekt erhalten. Nach Umstellung auf OXC profitierten primär 38 Patienten, 9 wurden anfallsfrei. Auch nach einem Follow-up von 3;2 Jahren hatten immerhin noch 14 Patienten einen positiven Effekt. Sie waren mit zuvor mit durchschnittlich 9,5 (Range 2-11) anderen Antikonvulsiva ohne Effekt behandelt worden. Bei den im letzten Jahr nach demselben Schema behandelten Patienten setzt sich der Trend fort, allerdings ist hier das Follow-up noch kürzer.

Von den 142 Kindern und Jugendlichen die von Anfang 1995 bis Ende 2000 bei uns mit OXC behandelt wurden, haben es nur 14 in **Monotherapie** erhalten. Keines dieser Kinder hat dauerhaft davon profitiert. Vereinzelt gab es Eingangseffekte, die aber nicht anhielten. Diese Ergebnisse sind insofern nicht repräsentativ, da in unserer Klinik überwiegend Patienten mit therapieschwierigen Epilepsien behandelt werden. In der gesamten Gruppe waren vor der Gabe von OXC durchschnittlich 8,4 (2-15) andere Antikonvulsiva ohne Effekt eingesetzt worden. In einer multizentrischen Doppel-Blind-Studie an Patienten die 12 Jahre und älter waren (Beydoun 2000) wurden 12% anfallsfrei, die mit OCBZ Tagesdosen von 2400mg behandelt worden waren. In der Gruppe mit nur 300mg OXC Tagesdosis wurde kein Patient anfallsfrei

Verträglichkeit

OXC ist allgemein gut verträglich. Unsere Patienten erhielten bei Therapiebeginn 8-10 mg/kg KG auf zwei Einzeldosen verteilt. Die Steigerung erfolgte dann je nach Alter und Gewicht in 75-150 mg Schritten jeden 3. Tag. Bei Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Doppelbildern oder Übelkeit (dies sind die häufigsten) wurden die Abstände zwischen den Steigerungsschritten verlängert. Die Dosierungen lagen zwischen 20 und 76mg/kg KG, bei jüngeren Kindern und Kombinationsbehandlungen eher im oberen Bereich. Bei hohen Dosierungen kann auch eine Verteilung auf 3 Einzelgaben mit relativ höchster Dosis abends helfen, Nebenwirkungen bei Serumspiegelspitzen zu vermeiden.

Nebenwirkungen traten in der Aufdosierungsphase z.T. schon bei Blutspiegeln von 10-OH-Carbamazepin (dem wirksamen Metaboliten von OXC) um 20mg/l Serum auf. Bei Gewöhnung an das Medikament wurden in Einzelfällen Serumnüchternspiegel bis 54mg/l toleriert. Überwiegend lag die Verträglichkeitsgrenze bei 30-40mg/l 10-OH-Carbamazepin. Hier gibt es große individuelle Unterschiede. In Kombinationstherapien kam es eher zur Nebenwirkungen.

Eine klinisch relevante Hyponatriämie konnten wir nur bei einer Patientin beobachten. Die Serum-Natrium-Bestimmung gehört bei uns deshalb nicht zu den routinemäßigen Verlaufsuntersuchungen unter OXC-Therapie. Im Durchschnitt fiel Natrium von 141,8 mmol/l vor OXC auf 138,5 mmol/l unter OXC. Bei 27 Patienten lagen Natrium-Werte vor Gabe von CBZ (141,4 mmol/l) unter CBZ (141,2 mmol/l) und nach Umsetzen auf OXC (139,0 mmol/l) vor.

Bei insgesamt 5 Kindern konnten wir eine Anfallsprovokation unter OXC beobachten. Die Frequenz ihrer habituellen Anfälle nahm zu, andere Anfallstypen traten nicht auf. Die Kinder hatten symptomatisch bzw. kryptogen fokale Epilepsien, eines eine Epilepsie mit generalisierten und fokalen Zeichen.

Bei 4 Kindern traten unter OXC deutliche Verhaltensänderungen mit Unruhe, vermehrter Reizoffenheit und Desorientiertheit auf. Bei einem dieser Kinder mit atypischer idiopathisch fokaler Epilepsie war OXC effektiv in der Unterdrückung von sekundär generalisierten Anfällen, polytope Myoklonien traten weiter auf. Trotzdem mussten wir auf Grund der Verhaltensprobleme OXC absetzen. Es kam erneut zu Grand mal Anfällen, aber das Verhalten besserte sich wieder deutlich.

Beim abrupten Absetzen von OXC kann es zu Entzugsanfällen kommen. Kontrollierte Absetzstudien liegen allerdings nicht vor.

Zusammenfassung

Oxcarbazepin (OXC) ist bei der Behandlung von Epilepsien im Kindes und Jugendalter eine wertvolle Ergänzung des Spektrums der zur Verfügung stehenden Antikonvulsiva. Hauptindikation sind symptomatische und kryptogene fokale Epilepsien auch mit sekundär generalisierten Anfällen, aber auch das Lennox-Gastaut-Syndrom. Bei Versagen anderer Medikamente sollte es auch bei Epilepsien mit generalisierten und fokalen Zeichen versucht werden.

Als Mittel 1.Wahl in Monotherapie sehe ich es allerdings noch nicht. Auch unter Kostenaspekten sollten hier zunächst CBZ und Sultiam eingesetzt werden.

Im Vergleich zu PHT wäre OXC auf Grund des geringeren Nebenwirkungsspektrums jedoch vorzuziehen. Die häufigsten Nebenwirkungen (Müdigkeit, Doppelbilder, Übelkeit) treten bei zu schneller Aufdosierung oder hohen Dosierungen auf, die aber manchmal nötig sind, um den gewünschten antikonvulsiven Effekt zu erzielen. Hier ist es hilfreich, die Dosis von zwei auf drei Einzelgaben zu verteilen. Es gibt starke individuelle Unterschiede, welche Dosierungen und Serumspiegel vertragen werden. Anfallsprovokation kann auftreten. Vereinzelt kommt es auch zu als negativ empfundenen Verhaltensänderungen, die auch bei gutem antikonvulsivem Effekt zum Absetzen der Substanz zwingen können.

Die unbestreitbare Stärke von OXC liegt in der Anwendung in einer Kombinationstherapie – insbesondere mit VPA- die ja gerade bei therapieschwierigen Epilepsien meist notwendig ist. OXC lässt sich bei fehlender Interaktion dann hoch dosieren, was zusätzliche therapeutische Chancen eröffnet.

V39 Oxcarbazepin auf einen Blick

Fuat Aksu

Vestische Kinderklinik Datteln, Abteilung für Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie

Nach einer langen Phase der Stagnation wurde in den letzten 15 Jahren das therapeutische Spektrum der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindesalter erweitert. Es sind Lamotrigin, Topiramate, Vigabatrin, Tiagabin, Gabapentin, Felbamate und Oxcarbazepin. Von diesen Antiepileptika erhoffen die behandelnden Ärzte und die Patienten eine verbesserte Lebensqualität durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen einer Anfallsfreiheit bei bislang therapierefraktären Epilepsien, möglichst keine Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Langzeitprognose auch nach Beendigung der antikonvulsiven Therapie. Immerhin treten nach dem Absetzen auch nach mehrjähriger Anfallsfreiheit bei etwa 25 % der Patienten Anfallsrezidive auf.

Seit Anfang 2000 wurde in Deutschland Oxcarbazepin, das durch strukturelle Variation des Carbamazepin-Moleküls entwickelt wurde, zur Behandlung von fokalen Epilepsien mit oder ohne generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als Mono- und Kombinationstherapie bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter zugelassen. Sicherheitsdaten liegen für Kinder aber schon ab dem Alter von 2 Jahren vor. Die Wirksamkeit in der Monotherapie ist mit der von Carbamazepin vergleichbar, wobei das günstigere Nebenwirkungsprofil unter Umständen eine höhere Dosierung und damit eine bessere Anfallskontrolle ermöglicht. Der Wirkungsmechanismus umfasst im wesentlichen die Natriumstromblockade. Wegen der fehlenden Epoxidbindung und Autoinduktion sowie der niedrigen Eiweißbindung ist Oxcarbazepin im Vergleich zu Carbamazepin verträglicher und zeigt geringes Interaktionspotential in der Kombinationstherapie, insbesondere mit Valproat. Die Erhaltungsdosis beträgt in Abhängigkeit von Anfallskontrolle, Verträglichkeit und Spiegel 30-46 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Wirkung des Oxcarbazepins nimmt mit ansteigender Serumkonzentration von MHD, dem aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat, zu.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Oxcarbazepin in den nächsten Jahren in Deutschland zunehmend mehr als ein Antikonvulsivum der ersten Wahl zur Standardtherapie fokaler Epilepsien im Kindes- und Jugendalter entwickeln wird.

WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM

Neurogenetik

V40 Korrelation von Genotyp und Phenotyp bei kongenitalen Muskeldystrophien: Weitere Schritte zu einer Klassifikation

Thomas Voit

Universitäts-Kinderklinik Essen, Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

Die kongenitalen Muskeldystrophien stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die sich überwiegend bei der Geburt oder im ersten Lebensjahr durch Muskelschwäche manifestieren. Daneben gibt es mildere allelische Varianten mit Manifestation im Jugend- oder sogar Erwachsenenalter. Bislang sind zwei Gene bekannt, die für Laminin $\alpha 2$ und Fukutin kodieren sowie drei weitere Genorte, die jeweils ein bislang unbekanntes Gen für eine Form der kongenitalen Muskeldystrophie enthalten. Ein Überblick über die bis heute gut beschriebenen Phänotypen, immunzytochemischen Daten und Kopplungsanalysen in den verschiedenen Formen weist auf die Existenz von mindestens sechs weiteren Genloci hin, deren genaue Lokalisation jedoch bislang unerkannt ist.

Das Referat wird auf Algorithmen eingehen, die klinische Daten, Bildgebung, Muskelpathologie und proteinbiochemische Befunde sowie molekulargenetische Analysen in die Abklärungsstrategie für den jeweiligen Patienten einbinden und diese Techniken dabei auch wichten. Die Patienten mit kongenitaler Muskeldystrophie werden dabei fünf Hauptgruppen zugeordnet:

1. Primäre oder sekundäre Laminin $\alpha 2$ -Defizienz ohne wesentliche strukturelle Fehlbildung des Gehirns;
2. kongenitale Muskeldystrophie mit schwerer struktureller Hirnfehlbildung;
3. kongenitale Muskeldystrophie mit frühen Kontrakturen und rigid spine;
4. Laminin $\alpha 2$ -positive kongenitale Muskeldystrophie ohne strukturelle Hirnanomalien
5. Andere Formen, z.T. mit spezifischen Merkmalen.

Eine derartige Klassifikation ist hilfreich für eine diagnostische Herangehensweise und hilft ferner bei der nosologischen Eingruppierung auf der Suche nach weiteren Genen.

V41 Geno- und Phänotyp der Glieder-Gürtel-Muskeldystrophien

Carsten Bönnemann

Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Unin.-Kinderklinik Göttingen

V42 Klinik und Genetik der spinalen Muskelatrophien

Klaus Zerres (Aachen)

V43 Molekulargenetische Diagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung von Chorea Huntington (CH), Friedreich-Ataxie (FA) und spastischen Spinalparalysen (SPG) im Kindes- und Jugendalter

Jörg T. Epplen, Bianca Mitterski, Martin Gencik, Christopf Hammans, Henning Strehl (Bochum / Dortmund)

Zeichen der Neurodegeneration im Rahmen erblicher Krankheitsbilder werden bei Kindern und Jugendlichen immer wieder beobachtet und bereiten oftmals Schwierigkeiten in der differentialdiagnostischen Einordnung. Wir berichten über Erfahrungen in der DNA-Diagnostik bei CH, FA und SPG im Kindes- und Jugendalter.

CH ist eine Trinukleotidblock-Expansionserkrankung, bei der im Protein-kodierenden Anteil des *Huntingtin*-Gens der (CAG)_n-Trakt über eine kritische Größe von 36 Trinukleotiden verlängert ist. Hieraus entsteht ein vergrößerter Polyglutamin-Abschnitt im Huntingtin-Protein, welches dann nur unzureichend degradiert wird (Einschlußkörper). Bei ~2000 Untersuchungsaufträgen für CH im Rahmen der direkten DNA-Diagnostik betreffen weniger als 1% Kinder bis 15 Jahre. Bei Kindern kommen (ohne juristisch voll gültige Einwilligung für die Diagnostik einer spät-manifestierenden Erkrankung) keine prädiktiven Tests zur Anwendung, solange es noch keine vorbeugenden Optionen gegen das Leiden gibt. Drei Kinder wiesen verlängerte (CAG)_n-Blöcke auf. In einer Familie, bei der mittels DNA-Diagnostik letztendlich die charakteristische Trinukleotidblock-Expansion bei CH diagnostiziert wurde, zeigte ein 5-jähriges Mädchen uncharakteristische Symptome bei Verdacht auf cerebrales Krampfleiden mit Muskelhypotonie. Die Genträgerschaft wurde erst 6 Jahre später nachgewiesen, nachdem das sich entwickelnde parkinsonoide Erscheinungsbild des Vaters differentialdiagnostisch als CH eingeordnet war.

FA ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und wird zumeist durch eine Trinukleotidblock-Expansion im *Frataxin*-Gen hervorgerufen (<2% Punktmutationen). Die kritische Expansion betrifft einen intronischen (GAA)_n-Block, der aus der mRNA herausgespleißt und nicht in Protein translatiert wird. Die Frataxin-Proteinexpression ist gestört und führt zu mitochondrialen Eisenansammlungen. Unter insgesamt >400 differentialdiagnostischen Fällen und prädiktiven Diagnosen betrafen <10% symptomatische Kinder/Jugendliche. Nur in einem Fall wurde eine Expansion auf einem Allel gesichert (Genträger). Die Bedeutung und die Effizienz der Suche nach Punktmutationen im *Frataxin*-Gen wird hinterfragt.

SPG stellen eine genetisch heterogene Krankheitsgruppe dar und werden u.a. durch Mutationen in den *Spastin*- und *Paraplegin*-Genen ausgelöst. Unter >100 differentialdiagnostischen Fällen befanden sich <15% Einsendungen von Kindern/Jugendlichen, bei denen aber bisher keine Mutation im *SPG4*-Gen identifiziert wurde.

V44 Untersuchung von Genotyp und Phänotyp bei 150 Patientinnen mit Rett-Syndrom

P. Huppke, F.A. Laconne, M. Held, F. Hanefeld
Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Georg-August-Universität Göttingen

Vor einem Jahr wurden die ersten Mutationen im MECP2 Gen bei Patientinnen mit Rett Syndrom beschrieben. Es hat sich seitdem gezeigt, dass es eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen in verschiedenen Bereichen des Gens gibt, die zum Rett Syndrom führen können.

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte gezeigt werden, ob der Verlauf der Erkrankung aufgrund der Art und Position der Mutationen vorhergesagt werden kann.

Die Erhebung der Daten erfolgte durch Vorstellungen in der Göttinger Kinderklinik sowie durch Fragebögen und Telefoninterviews. Beurteilt wurde die Fähigkeit zu Laufen, zu Sitzen, zu Sprechen, die Handfunktion, das Kopfumfangswachstum und der Zeitpunkt der Entwicklungsregression.

Die Analyse zeigte, dass Mutationen, die zu einem verkürzten Protein führen, mit einem schwereren Verlauf assoziiert sind. Auffällig war auch, dass eine Gruppe von Patientinnen mit Deletionen im 3' Bereich des Gens einen relativ milden Phänotyp haben. Die Analyse von Patientinnen, bei denen die gleichen Mutationen nachgewiesen wurden zeigte, dass diese nicht alle gleich schwer betroffen sind.

Schlussfolgerung: Die Art und Position der Mutationen beim Rett Syndrom haben Einfluss auf den Phänotyp. Im Einzelfall ist aber auf dieser Grundlage der Verlauf der Erkrankung nicht vorhersagbar.

Neurometabolische Erkrankungen

V45 MULTISCAN - Effektives, erweitertes, selektives Screening mittels Tandem-Massen-Spektrometrie

H. Korall und M. Göggerle

Zentrum für Stoffwechseldiagnostik Reutlingen GmbH, Reutlingen

Das erweiterte Neugeborenen Screening aus der Trockenblutkarte mittels Tandem Massen Spektrometrie (TMS) erfasst nur einen kleinen Teil angeborener Stoffwechselerkrankungen und ist bei einigen Erkrankungen unsensitiv. Insbesondere Retardierungssyndrome und neurometabolische Erkrankungen erfordern neue, umfassende analytische Methoden. Die TMS bietet wesentlich erweiterte analytische Möglichkeiten im selektiven Screening auf Aminosäuren und zusätzliche pathognomische Metabolite sowohl im Urin als auch im Serum. Bislang wurde die Analytik unterschiedlicher Erkrankungsgruppen partiell über spezielle Einzelnachweisverfahren durchgeführt. Mit der neu entwickelten Methode MULTISCAN (Multiple Disease Categories Screening Analysis) können simultan stoffwechselrelevante Metabolite verschiedener Erkrankungskategorien in nur einer Urinanalyse und zusätzlich in einer Serumprobe quantifiziert werden. A.) Urin: In einer einzigen Probenaufbereitung können folgende Erkrankungskategorien bzw. Metabolite erfasst werden: hierzu gehören neben Aminoazidopathien (Aminosäuren quantitativ), Peroxisomenmangel- und Purinstoffwechselstörungen, der Sulfitoxidase-Defekt, Creatinsynthese-Defekt und die Neurotransmitterstörung Aromatischer L-Aminosäuredecarboxylase-Defekt. Richtungsweisende klinische Parameter sind u.a. cerebro-hepatorenale Auffälligkeiten (Zellweger-Syndrom über Pibecolinsäure), erhöhte (Lesch Nyhan Syndrom), erniedrigte (Purinnukleosidphosphorylase-Mangel) Harnsäure und bzw. oder schwere Entwicklungsverzögerung (Guanidinoacetat Methyltransferase Defekt über Creatin und Guanidinoacetat, Ureidopropionase-Defekt über die 3-Ureidopropionsäure). B.) Serum: Mittels TMS können im Serum überlangkettige Fettsäuren (VLCFA very long chain fatty acids) quantifiziert werden, die bei peroxisomalen Erkrankungen diagnostisch wegweisend sind. Über die Homocysteinbestimmung im Serum kann ein erhöhtes atherosklerotisches und kardiovaskuläres Risiko erfasst werden. Die TMS-Analytik verwendet zur Quantifizierung pathognomisch relevanter Metabolite stabile Isotope als interne Standards. MULTISCAN ist eine konsequente und kostengünstige Weiterentwicklung des Stoffwechselscreenings mittels Tandem Massen Spektrometrie. Viele der mit TMS-Analytik neu erfassbaren Erkrankungen sind sicher unterdiagnostiziert, da teilweise gesonderte Nachweisverfahren notwendig waren.

V46 Tandem-MS-Neugeborenenenscreening identifiziert milden MCDA-Mangel mit negativem Phenylpropionat-Belastungstest

M. Lindner¹, J. Zschocke¹, J. Penzien², G.F. Hoffmann¹, R.J.A. Wanders³, und E. Mayatepek¹

Sektion Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, 2 Kinderklinik, Zentralklinikum, Augsburg, Germany und 3Lab. Genetic Metabolic Diseases, Dept of Paediatrics, University Hospital, Amsterdam, Niederlande

Einleitung: Der mittelkettige Acyl-CoA Dehydrogenasemangel (MCADD) ist der häufigste Defekt in der β -Oxidation der Fettsäuren. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung typischerweise in den ersten beiden Lebensjahren in der Regel mit hypoketotischen Hypoglykämien oft im Rahmen banaler Infekte, die in 25% der Fälle tödlich verlaufen oder schwere Residualschäden hinterlassen. Die präsymptomatische Diagnosestellung ist mittlerweile durch das Neugeborenenenscreening mit der Tandem-Massenspektrometrie (Tandem-MS) möglich. Eine orale Phenylpropionat(PPA)-Belastung mit Analyse der organischen Säuren im Urin kann die Diagnose bestätigen.

Patienten und Ergebnisse: Wir berichten über 4 Patienten, die im Neugeborenenenscreening mit einem für den MCADDtypischen Acylcarnitinprofil auffielen. Nach oraler Gabe von 25mg PPA/kg KG fand sich ein regelrechter Anstieg der Hippursäure im Urin ohne Nachweis von Phenylpropionylglycin. Die MCAD-Enzymaktivität in Fibroblasten lag zwischen der bei "klassischen" MCAD-Patienten und der bei heterozygoten Überträgern gemessenen (9 - 17% des Mittelwertes gesunder Kontrollen). Die molekulargenetische Analyse zeigte bei 2 Patienten einen compound-heterozygoten Status für die häufige Mutation K329E und eine neue Mutation. 2 Kinder consanguiner türkischer Eltern waren jeweils homozygot für andere Mutationen.

Schlussfolgerung: Das Neugeborenencreening mittels Tandem-Massenspektrometrie identifiziert "milde" MCADD-Patienten mit unauffälligen Befunden in der Analyse der organischen Säuren auch nach PPA-Belastung. Die klinische Relevanz des milden MCAD-Mangels ist derzeit noch unklar und bedarf langfristiger prospektiver Verlaufs-beobachtungen.

V 47 Defects in polyol metabolism: a new area of metabolic disorders

M.S. van der Knaap¹, N.M. Verhoeven², J.H.J. Huck¹, A.C. Douwes¹, R.A. Wevers³, C. Jakobs²
¹Department of Pediatrics and Pediatric Neurology, ²Department of Clinical Chemistry, Metabolic Unit, Free University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Laboratory of Neurology, St. Radboud Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

In 1999, we described the first patient with a disturbance in the metabolism of polyols (1). He had a progressive leukoencephalopathy and striking elevations of arabitol and ribitol in the brain and body fluids. No patients with similar biochemical abnormalities had been described before, but world-wide metabolic screening of body fluids does not include the evaluation of polyol profiles. We started screening for defects in sugar and polyol metabolism in patients strongly suspected of a metabolic disorder, which could, however, not be found. Two more patients were detected. One had hypotonia, mental retardation, autism and a dysmorphic face. Routine laboratory investigations revealed a mild disturbance of liver functions. Increases in the levels of arabitol and ribitol were found in plasma, urine, and CSF. In addition, a consistent glucosuria was found whereas blood glucose levels were normal. The basic defect has not yet been found. The third patient had a coarctatio aortae, surgically corrected soon after birth, and a peculiar face. She developed a hepatosplenomegaly with evidence of liver cirrhosis at biopsy. The cause was not found. Neurological examination remained normal and she had a normal intelligence. Assessment of polyol profiles revealed elevations of ribitol, ribose, arabitol, xylulose and erythritol. A deficiency of transaldolase was demonstrated (2).

The present data suggest that these patients have different disorders, related to different basic defects. The patients detected so far had either neurological problems or liver problems or both. However, we presently know very little of the metabolism, transport and toxicity of polyols, and the possible phenotypes related to defects in polyol metabolism and transport. Therefore, it seems justified to accept a policy of wide screening.

References

- (1) Van der Knaap MS, Wevers RA, Struys EA, Verhoeven NM, Pouwels PJW, Engelke UFH, Feikema W, Valk J, Jakobs C. Leukoencephalopathy associated with a disturbance in the metabolism of polyols. *Ann Neurol* 1999; 46: 925-928
- (2) Huck JH, Verhoeven NM, Roos B, Struys EA, Douwes AC, van der Knaap MS, Jakobs C. A new disorder in the pentose phosphate pathways: liver cirrhosis caused by transaldolase deficiency? *J Inher Metab Dis* 2000; 23 (suppl 1): 172

V48 Die NCMD-Kriterien zur Diagnose von Erkrankungen der Atmungskette

Nicole I. Wolf und J.A.M. Smeitink

UMC Nijmegen, Nijmegen Center for Mitochondrial Disorders, Department of Paediatrics/Metabolic Disorders, Nijmegen

Erkrankungen der Atmungskette, die oft allgemein als mitochondriale Erkrankungen bezeichnet werden, gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselkrankheiten, sind allerdings noch immer schwierig zu diagnostizieren. 1996 wurden von Walker et al erstmals Kriterien für die Diagnosestellung einer Erkrankung der Atmungskette publiziert, die D. Thorburn kürzlich für den Gebrauch in der Pädiatrie anzupassen versuchte.

Speziell für den pädiatrischen Bereich erarbeiteten wir die Nijmegen Center of Mitochondrial Disorders (NCMD)-Kriterien, die klinische, metabolische und histopathologische Ergebnisse sowie die Resultate der biochemischen Untersuchungen an frischem und gefrorenem Muskelgewebe berücksichtigen. In einer Pilotstudie klassifizierten wir 30 Kinder mit der Verdachtsdiagnose eines Atmungskettendefektes in den drei unterschiedlichen Systemen. Die Ergebnisse der modifizierten Walker- sowie der NCMD-Kriterien sind sehr ähnlich – 17 Patienten erreichen die Kategorie „definitive Erkrankung der Atmungskette“ – im Gegensatz zu den Walker-Kriterien in ihrer ursprünglichen Form, in der kein einziger Patient als „definitiv“ beurteilt werden konnte.

Vorteile der NCMD-Klassifikation sind die präzise Definition der einzelnen Kriterien sowie die unabhängige Beurteilung der Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen in Skelettmuskel. Mit

keinem der drei Systeme können jedoch zur Zeit primäre von sekundären Atmungskettenstörungen unterschieden werden.

V49 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Synthasemangel: Störung der Ketogenese mit der Klinik eines β -Oxidationsdefektes – aber ohne pathologische Acylcarnitine

J.M. Penzien¹, J. Zschocke², E. Mayatepek², G.F. Hoffmann², R. Aledo³, F.G. Hegardt⁴

1.Kinderklinik, Zentralklinikum Augsburg, 2Universitätskinderklinik Heidelberg, 3Int. University of Catalonia und 4Dept. of Biochemistry, Barcelona, Spanien

Wir berichten über 2 Patienten (Eltern nicht konsanguin), die im späten Säuglingsalter im Rahmen einer fieberhaften Gastroenteritis ein hypoketotisch-hypoglykämisches Koma erlitten. Im Plasma zeigten sich normales Laktat und Ammoniak sowie ein unauffälliges Acylcarnitinmuster, während die freien Fettsäuren stark erhöht waren. Die Ketone waren im Blut noch niedriger als bei β -Oxidationsdefekten. Die Analyse der organischen Säuren zeigte neben einer massiven Ausscheidung von Dicarbonsäuren und anderen organischen Säuren auch im Urin keine adäquate Erhöhung der Ketonkörper. Unter symptomatischer Therapie erholten sich beide Kinder vollständig.

Die Konstellation der Befunde ist typisch für einen HMG-CoA-Synthasemangel, der bislang erst bei 2 Patienten beschrieben worden ist. Tatsächlich konnte bei unserem Patienten 1 eine Compound-Heterozygotie für 2 Punktmutationen im HMGCS2-Gen festgestellt werden, von denen eine auch bei Patient 2 vorliegt. Die Sequenzierung ist noch nicht abgeschlossen, ebenso in-vitro funktionelle Untersuchungen. Keine der beiden Mutationen wurden bei 200 Kontrollen gefunden.

Der fehlende Aufstau toxischer Acyl-CoA Verbindungen und das konsistent normale Acylcarnitinprofil könnten einerseits den klinisch günstigen Verlauf aller 4 Patienten erklären, andererseits ist dieser Befund von diagnostischer Relevanz. Im Zeitalter des Neonatal-Screenings durch Analyse der Acylcarnitine ist die Kenntnis der damit nicht erfassbaren Stoffwechselerkrankungen von zunehmender Bedeutung.

V50 L-2-Hydroxyglutarazidurie: Evaluation exzitotoxischer Pathomechanismen

S. Kölker, J. G. Okun, F. Hörster, B. Ahlemeyer, J. Kriegelstein, E. Mayatepek, G.F. Hoffmann

Universitätskinderklinik Heidelberg, Sektion für Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen

L-2-Hydroxyglutarazidurie (MIM 236792) ist eine angeborene neurometabolische Erkrankung ungeklärter Ätiologie. Aufgrund ihrer hauptsächlich neurologischen Manifestation mit progressiver mentaler Retardierung, zerebellärer Ataxie und Atrophie, Krampfanfällen sowie subkortikaler Leukenzephalopathie, die auf eine generalisierte Neurodegeneration hinweisen, wird sie den sog. zerebralen Organoazidopathien zugeordnet. L-2-Hydroxyglutarsäure (L-2), die in den Körperflüssigkeiten und dem ZNS betroffener Patienten akkumuliert, weist strukturelle Ähnlichkeiten mit L-Glutaminsäure (L-2-Aminoglutarsäure) auf, der wichtigsten exzitatorischen und exzitotoxischen Aminosäure des ZNS. Ziel unserer Studie war die Untersuchung von möglicherweise durch L-2 induzierten, exzitotoxischen Pathomechanismen in vitro. Eine Exposition von Primärkulturen aus embryonalem Hühnertelencephalon mit L-2 (0,01-5 mmol/L, 1-24 h) ergab eine geringgradige, dabei aber konzentrations- und zeitabhängige Neurotoxizität von L-2, die durch spezifische Blockade von NMDA (MK-801)- und metabotropen Glutamatrezeptoren (L-AP3) reduziert werden konnte, wohingegen eine Blockade von AMPA-Rezeptoren keine Protektion ergab. Eine Exposition der neuronalen Kulturen mit 1 mmol/L L-2 evozierte einen schwachen Anstieg sowohl der zytosolischen Calciumkonzentration (ca. 1,5fach) als auch der mitochondrialen ROS-Produktion (1,5-2fach), die beide durch MK-801 und L-AP3 vermindert werden konnten. Eine Untersuchung der Einzelenzymaktivitäten der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe in submitochondrialen Partikeln aus Rinderherz ergab einen schwachen, inhibitorischen Effekt von L-2 (>5 mmol/L) auf Komplex V (ATP-Synthase), wohingegen die vier elektronenübertragenden Komplexe I-IV von L-2 unbeeinflusst blieben. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß L-2 als endogenes Neurotoxin in der Pathogenese der L-2-Hydroxyglutarazidurie involviert sein kann, indem es über die Initiation exzitotoxischer Kaskaden die Manifestation eines chronisch-neurodegenerativen Prozesses induziert oder zumindest erleichtert. Insbesondere könnte hierbei das Konzept der sog. schwachen Exzitotoxizität von Bedeutung sein, das in der Pathogenese vieler neurodegenerativer Erkrankungen (z.B. M. Parkinson, Chorea Huntington) diskutiert wird. Eine exakte Gewichtung der durch L-2 aktivierten Kaskaden ist derzeit jedoch noch nicht hinreichend möglich.

V51 Klinische Manifestation und Hochdosistherapie bei chronisch neuropathischem Morbus Gaucher

M. Edlmann¹, E.Mengel¹, M.Ries¹, K.Sextro¹, A.Sextro¹, F.Bähner¹, A.Rolfs², M.Beck¹
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Kinderklinik
Universität Rostock, Klinik für Neurologie

Die neuropathische Verlaufsform des Morbus Gaucher ist definiert als enzymatisch gesicherte Gauchererkrankung mit dem Auftreten neurologischer Symptome, die anderweitig nicht erklärbar sind. Wir berichten über die klinische Manifestation und erste Ergebnisse der hochdosierten Enzyersatztherapie bei 10 Kindern mit chronisch neuropathischem Morbus Gaucher. Unsere Patienten sind im Alter von 2-18 Jahren. 4 der Kinder weisen die für die chronische neuropathische Verlaufsform häufige Mutation 1448 T/C homozygot auf, während bei einem Patient 2 bisher noch nie beschriebene Mutationen gefunden wurden: 1559 G/A und 1609 C/T. Bei allen Kindern zeigten sich hämatologische und biochemische Veränderungen sowie massive Vergrößerungen von Leber und Milz noch vor dem 3. Lebensjahr. Darüber hinaus fanden wir bei 2 Kindern erste Symptome von Mitralklappenverkalkungen. Erstes neurologisches Symptom war Strabismus bei 9 der Kinder. Weitere neurologische Symptome waren eine horizontale Blickparese bei 7, Spastik bei 3 und Ataxie bei 4 Patienten. 3 Kinder entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung epileptische Krampfanfälle. Bei ihnen ließ sich ein pathologisches EEG nachweisen. Außerdem fanden wir pathologische AEPs bei 6 Patienten. 4 Kinder wurden hochdosiert mit 120 IE / kg KG / 2 Wochen behandelt, während 3 weitere mit einer Dosis von 60 IE / kg KG / 2 Wochen therapiert wurden. 1 weiteres Kind verstarb, kurz nachdem die Enzyersatztherapie begonnen wurde. Um den Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, wurden alle 3 Monate biochemische und hämatologische Parameter erhoben. Halbjährlich kontrollierten wir Leber- und Milzgrößen sonographisch sowie AEPs. Im Abstand von einem Jahr wurden Röntgen oder CT Thorax, neurologische und augenärztliche Untersuchungen durchgeführt. Unter einer Dosis von 60 IE / kg KG / 2 Wochen beobachteten wir eine Progression der Erkrankung insbesondere bezüglich des neurologischen Verlaufs. Hämatologische und biochemische Parameter sowie die viszerale Manifestation konnten nicht zufriedenstellend gebessert werden. Auch stellten wir eine Verschlechterung von AEPs fest. Unter einer Dosis von 120 IE / kg KG / 2 Wochen kam es jedoch zur Normalisierung hämatologischer und biochemischer Parameter sowie zur Reduktion vergrößerter Leber- und Milzvolumina. Auch neurologisch haben die Patienten profitiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich alle Patienten unter hochdosierter Enzyersatztherapie biochemisch, hämatologisch und viszeral verbessert haben. Nach unseren bisherigen Erfahrungen könnte die neurologische Progression durch hochdosierte Enzyersatztherapie gestoppt werden. Um jedoch Aussagen über grundlegende neurologische Verbesserungen treffen zu können, müssen die Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.

V52 Diagnostik und Therapie der angeborenen Störungen der Neurotransmission

G. F. Hoffmann
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Klinische, biochemische und molekulare Charakterisierung von Neurotransmitterstörungen

G. F. Hoffmann, C. Bräutigam
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Neurotransmitterdefekte sind Ursache schwerer progredient verlaufender neurologischer Erkrankungen. Sie beginnen zumeist im Säuglings- oder Kleinkindesalter. Wegen technischer Schwierigkeiten, insbesondere aufgrund der extrem geringen Metabolitenkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis, konnten die meisten Defekte lange nicht diagnostiziert werden. Erst seit einigen Jahren werden in wenigen Laboratorien weltweit Neurotransmitter im Liquor untersucht. Seitdem wurden verschiedene angeborene Defekte als Ursache neurometabolischer Erkrankungen identifiziert und zum Teil erfolgreiche Behandlungsstrategien entwickelt.

Klinische Leitsymptome von Neurotransmitterdefekten sind Dys- und Hypokinesien (frühkindlicher Parkinsonismus, Dystonien), muskuläre Hypotonie, Hyperreflexie, progrediente psychomotorische Retardierung, therapieresistente Anfälle, Verschlechterung der Symptome im Tagesverlauf, schwere (familiäre) Verhaltensstörungen, Störungen der Temperaturregulation und okuläre Symptome wie Ptosis, Miosis und okulogyre Krisen.

Die Diagnose von Störungen der Neurotransmission erfolgt über die quantitative Analyse der Metaboliten im Liquor, d. h. der Aminosäuren, insbesondere von Glycin und GABA, sowie der Metabolite der monoaminergen Neurotransmission einschließlich der Pterine. Die Bestimmung systemischer Parameter, wie Urin- und Serummetabolite, sind sämtlich weder sensibel noch spezifisch. Einen Hinweis können Erhöhungen von Prolaktin im Serum geben. Zum Nachweis eines latenten BH₄-Mangels eignet sich eine orale Phenylalaninbelastung. Bei einer Störung im Pterinstoffwechsel ergeben sich ein verlangsamter Umsatz von Phenylalanin zu Tyrosin sowie pathologische Pterinmetabolite im Serum und Urin.

Die diagnostischen Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen im Liquor sind oft geringgradiger ausgeprägt als bei anderen Stoffwechselerkrankungen. Ferner bestehen erhebliche Konzentrationsunterschiede vor allem in Abhängigkeit zum Alter und zur verwendeten Liquorfraktion. Es bestehen keine Korrelationen zu Größe, Gewicht oder Geschlecht der Patienten oder zum saisonalen Zeitpunkt der Probenahme. Blutkontaminierte Liquorproben können bei sofortiger Zentrifugation nach der Lumbalpunktion noch analysiert werden.

Eine verlässliche Befundung der Neurotransmitter im Liquor erfordert ein breit gefächertes Untersuchungsrepertoire, standardisierte Probenentnahmen und detaillierte altersabhängige Referenzwerte. Im Rahmen einer weltweiten Qualitätskontrolle mussten wir feststellen, dass die Qualität der Analytik in der Regel zufriedenstellend ist, aber so bedeutsame Diskrepanzen zwischen den Laboratorien in den Normwerten bestehen, dass derzeit vergleichbare Ergebnisse gemessen aber unterschiedlich interpretiert werden können. Schließlich sind sekundäre Ursachen veränderter Konzentrationen der Neurotransmittermetabolite im Liquor im Rahmen andersartiger Grundkrankheiten bekannt, und müssen bei der Interpretation immer mit berücksichtigt werden. Die Diagnostik der primären Neurotransmitterdefekte wird durch Enzymaktivitätsbestimmungen und die Aufklärung der molekularen Ursache vervollständigt.

Es muss davon ausgegangen werden, dass Erkrankungen im Stoffwechsel der dopaminergen und serotoninergen Neurotransmission mit Ausnahme der atypischen Phenylketonurien immer noch zumeist undiagnostiziert bleiben. Die Erkrankungen sind, bei rechtzeitiger Diagnosestellung, zumeist erfolgreich behandelbar. Der häufig erforderliche mehrschichtige Weg zur Diagnose erfordert ein inhaltliches Verständnis der zugrunde liegenden pathobiochemischen Zusammenhänge sowie eine enge Kooperation mit den Speziallaboratorien.

V53 Störungen im Metabolismus von Leukotrienen

Ertan Mayatepek
Sektion Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Leukotriene sind biologisch hochaktive Lipidmediatoren die aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Arachidonsäure, im 5-Lipoxygenase-Pathway gebildet werden. Sie umfassen das chemotaktisch aktive Leukotrien (LT) B₄ und die Gruppe der Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄ und LTE₄). Ihr metabolische Inaktivierung erfolgt mittels ω -Oxidation und nachfolgende α -Oxidation vom ω -Ende her.

In den letzten Jahren sind einige sekundäre Störungen in der Elimination und dem Abbau von LT beschrieben worden, so z.B. eine gestörte α -Oxidation bei Erkrankungen der peroxisomalen Biogenese (Zellweger-Syndrom). Die Synthese der LT selber ist dabei jedoch nicht betroffen. Ein weiteres Beispiel für eine sekundäre Störung im LT-Stoffwechsel repräsentiert das Sjögren-Larsson Syndrom (SLS). Das SLS ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurocutane Erkrankung, die durch Ichthyosis, mentale Retardierung und Spastizität charakterisiert ist. Ursächlich ist ein Mangel an microsomalen Fettsäure-Dehydrogenase (FALDH). Wir könnten kürzlich zeigen, daß dieses Enzym auch an der Inaktivierung von LTB_4 beteiligt ist. Patienten mit SLS zeigen daher eine defekte ω -Oxidation auf der Stufe von ω -Hydroxy- LTB_4 zu ω -Carboxy- LTB_4 . Dies führt zu einem charakteristischen Profil von LT der B_2 -Reihe im Urin. Damit scheint erstmals die Möglichkeit einer Diagnosestellung durch Metabolitenmessungen in biologischen Körperflüssigkeiten beim SLS gegeben zu sein. Darüberhinaus bieten diese Befunde einen neuen Therapieansatz mit speziellen LTB_4 -Synthese- bzw. 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (Zileuton).

Mehr als eine Dekade lang waren wir es gewohnt insbesondere die Gruppe der Cysteinyl-LT ausschließlich als inflammatorische Mediatoren zu betrachten. Es war allerdings bekannt, daß LT möglicherweise auch eine Rolle im ZNS spielen. Mittlerweile sind primäre Defekte der Synthese von Cysteinyl-LT in Assoziation mit z.T. schweren neurologischen Symptomen identifiziert worden. Der zuerst beschriebene Defekt, der LTC_4 -Synthese-Mangel, ist charakterisiert durch progressive muskuläre Hypotonie, ausgeprägte mentale Retardierung, Gedeihstörung und Mikrozephalie. Die Symptome beginnen bereits im Neugeborenen- bzw. im frühen Säuglingsalter. Die bisher bekannten Patienten verstarben im 1. Lebensjahr. Eine kausale Therapie ist noch nicht bekannt. Biochemisch ist der LTC_4 -Synthese-Mangel durch fehlenden Nachweis von LTC_4 und dessen Metaboliten im Liquor, Plasma, Urin und stimulierten Blutzellen charakterisiert. Ursächlich ist ein Mangel an LTC_4 -Synthase, einem Enzym, welches zur Gruppe der Membrane Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione Metabolism (MAPEG) gehört. Mit dem γ -Glutamyltransferase-Mangel wurde in der Zwischenzeit ein zweiter Defekt der LT-Synthese auf der Stufe von LTC_4 zu LTD_4 beschrieben. Ein weiterer und somit dritter primärer Defekt in der LT-Synthese ist derzeit Gegenstand laufender Untersuchungen.

Die Identifizierung von Defekten in der Synthese von LT hat der biologischen Bedeutung dieser Gruppe von Lipoxygenaseprodukten eine neue Richtung gegeben. Die (patho)physiologische Rolle von LT einschl. Rezeptorstatus im ZNS wird derzeit intensiv untersucht. Wir empfehlen die Analyse von LT bei Patienten mit dringendem Verdacht auf eine bisher umfangreich aber ergebnislos abgeklärte neurometabolische Erkrankung.

Mit Unterstützung der DFG (Ma1314/2-3)

V54 Enzymersatz-Therapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten

M. Beck
Universitäts-Kinderklinik Mainz

Seit 10 Jahren steht zur Behandlung der Lipid-Speicherkrankheit M. Gaucher (β -Glucosidase-Defekt) eine Enzymersatz-Therapie zur Verfügung: Rekombinante β -Glucocerebrosidase wird durch enzymatische Abspaltung von verschiedenen Zuckern in der Weise modifiziert, daß das Enzym über endständige Mannose-Reste mit hoher Affinität an Makrophagen, die Speicherzellen des M. Gaucher, gebunden wird. Durch die Enzym-Substitution kommt es zu einer Rückbildung der Hepatosplenomegalie und zu einer Normalisierung von Hämoglobin und Thrombozyten. Verlaufsbeobachtungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die Enzymersatz-Therapie zu einer Verbesserung nicht nur der viszeralen Symptomatik, sondern auch der Skelett-Manifestation beiträgt. Unter der Behandlung wurde auch eine Stabilisierung und teilweise auch Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei Patienten mit M. Gaucher Typ III beobachtet.

Versuche an Tiermodellen haben die Voraussetzung dafür geschaffen, klinische Versuche auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten zu initiieren. Brady und Schiffmann führten an 26 Patienten mit M. Fabry eine doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studie mit rekombinanter α -Galaktosidase A durch (JAMA, 2000;284:2771): Unter der Infusion von 0,2 mg/kg Enzym (im Abstand von 2 Wochen) kam es innerhalb von 6 Monaten zu einem signifikanten Rückgang der Schmerz-Symptomatik und einer Verbesserung der Kreatinin-Clearance.

Vier Säuglinge mit M. Pompe erhielten rekombinante α -Glucosidase (15-40 mg/kg); die motorische und kardiale Funktion verbesserten sich, der linksventrikuläre Massen-Index nahm ab (Van den Hout et al.; Lancet, 2000;356:397).

Klinische Versuche wurden auch an 10 Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ I (M. Scheie und M. Hurler/Scheie) durchgeführt (Kakkis et al.: NEJM, 2001;344:182). Unter einer wöchentlichen Infusion von rekombinanter α -Iduronidase bildete sich die Hepatosplenomegalie zurück, die Gelenk-Beweglichkeit und die Herzfunktion verbesserten sich.

Weitere Kandidaten für eine Enzyersatz-Therapie sind die MPS II und MPS VI und der M. Niemann-Pick Typ B.

V55 Therapie und Prävention von angeborenen Stoffwechselstörungen: Hoffnungen und Realität

Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, Osman Ipsiroglu (Wien)
 Universitäts-Klinik f. Kinder- & Jugendheilkunde Wien

Die Phenylketonurie stellte früher eine häufige Ursache für schwere mentale Retardierung dar. Die Verfügbarkeit geeigneter Suchtests und einer kausalen Diättherapie für diese Erkrankung war in den 60iger Jahren der Ausgangspunkt für die Entstehung des allgemeinen Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselerkrankungen.

Die Etablierung von Neugeborenen-Screeningprogrammen in den Industriestaaten löste alte Probleme, brachte aber gleichzeitig neue Fragestellungen mit sich:

a) Die maternale PKU als Zweitgenerationserkrankung verringert langfristig den gesundheitsökonomischen Nutzen des Neugeborenen-Screening, solange PKU Frauen nicht schon präkonzeptionell eine strenge Diät zur Verhinderung der Phenylalanin-Embryopathie erhalten.

b) Die unvollständige Kenntnis des klinischen Spektrums und der Genotyp-Phänotyp Korrelation brachte mit sich, daß im Neugeborenen-Screening auch Individuen mit klinisch asymptomatischen Varianten identifiziert werden (Biotinidase Mangel, Galaktosämie). Verlässliche Kriterien für oder gegen eine therapeutische Intervention sind bei solchen Erkrankungen kaum etabliert. Zusätzlich konnte durch die Langzeitevaluation des klinischen Outcomes der im Screening entdeckten Patienten bei einigen Erkrankungen trotz frühzeitiger Erkennung neurologische Langzeitschäden nicht verhindert werden (Galaktosämie).

c) Compliance Probleme (v.a. bei Migrantenfamilien) stellen einen zusätzlichen Faktor dar, der die gesundheitsökonomische Effizienz des präventiven Neugeborenen-Screenings stark vermindern kann.

Störungen der Kreatinsynthese (GAMT und AGAT Mangel) und des Kreatintransportes (CRTR 1 Mangel) stellen eine neu entdeckte Ursache für mentale Retardierung und Epilepsie im Kindesalter dar. Seit der Erstbeschreibung des GAMT Mangels 1994 sind weltweit mehr als 15 Patienten mit dieser Erkrankung bekannt. Die Dunkelziffer an undiagnostizierten Patienten ist hoch, vor allem weil es derzeit weder einheitliche Diagnosekriterien noch eindeutig definierte Risikosymptome für diese Krankheitsgruppe gibt. Die Möglichkeit einer kausalen Therapie v.a. mittels oraler Kreatin Substitution legt jedoch eine Früherkennung im asymptomatischen Stadium, z.B. im Neugeborenen-Screening nahe. Methodisch bietet sich zu diesem Zweck die Möglichkeit der Bestimmung von charakteristischen Metaboliten (Guanidinoacetat, Kreatin) mittels Tandemmassenspektrometrie in den für das Neugeborenen-Screening üblichen Trockenblutproben.

Die Durchführung eines solchen an das allgemeine Neugeborenen-Screening angehängter Pilotprojekte sollte unter der Voraussetzung des Vorhandens einheitlicher Protokolle für Therapie und klinische Nachsorge erfolgen, und stellt auf lange Sicht eine effektive Strategie zur Erfassung der Häufigkeit dieser potentiell behandelbaren Erkrankungsgruppe dar.

Freie Themen I

V56 Optimierung der neonatalen cerebralen Sonographie zur Diagnostik infratentorieller Läsionen: eine prospektive Studie

F.A.M. Baumeister, S. Bester, H. Hahn

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing, München

Die cerebrale Sonographie erfolgt bei Frühgeborenen (FG) routinemäßig durch die große Fontanelle (gF). Prospektiv wurde die Bedeutung verschiedener Schallfenster, gF und hintere Seitenfontanelle (hSF), zur Erfassung infratentorieller Läsionen untersucht.

Patienten: 100 FG (47 w, 53 m) mit einem medianen Geburtsgewicht (Range) von 1790 g (550-3200 g) und einem medianen Gestationsalter bei Geburt von 33 Wochen (23-36 Wochen) wurden im medianen Alter von 9 Tagen (0-91 Tage) untersucht.

Methode: Initial erfolgte die Sonographie durch die gF mit Beurteilung der infratentoriellen Strukturen. Erst danach erfolgte die Sonographie durch die hSF.

Ergebnisse: 25 FG hatten pathologische Befunde. Bei 6 Patienten bestanden zusätzlich zu supratentoriellen auch infratentorielle Läsionen. Nur bei einem FG ließ sich die infratentorielle Pathologie durch die gF darstellen, während die Sonographie durch die hSF die Diagnose bei 6 FG ermöglichte: Koagel im 4. Ventrikel (n=3), Koagel in der Cisterna magna (n=2), Erweiterung des 4. Ventrikels (n=2), Erweiterung des Aquädukts (n=1), Blutung in der re Kleinhirnhemisphäre (n=1), Ependymlblutung (n=1).

Schlußfolgerung: Sonographie durch die hintere Seitenfontanelle ermöglicht die Diagnostik infratentorieller Läsionen, welche über die große Fontanelle nicht erfaßt werden. Die Sonographie durch die hSF sollte mindestens bei allen FG mit supratentoriellen Läsionen durchgeführt werden.

V57 Motorische Reorganisation bei kongenitaler Hemiparese: Spiegelbewegungen korrelieren mit der Schädigung transcallosaler Projektionen

M. Staudt, W. Grodd*, G. Niemann, I. Krägeloh-Mann

Abt. Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie, Universitäts-Kinderklinik und *Sektion experimentelle MR des ZNS, Abt. Neuroradiologie, Univ.-Klinikum Tübingen

Spiegelbewegungen (SpB), d.h. unwillkürliche Mitbewegungen einer Hand während Willküraktivität der jeweils anderen Hand, sind ein häufiger Befund bei kongenitaler Hemiparese. Sie entstehen wahrscheinlich als Folge einer Reorganisation der Handmotorik in der intakten Hemisphäre, mit ipsilateralen kortiko-spinalen Projektionen zur paretischen Hand. Nachdem dieses Phänomen jedoch nicht bei allen Kindern mit kongenitaler Hemiparese beobachtet wird, haben wir das Auftreten von SpB in Beziehung zur Größe und Topik unilateraler periventrikulärer Läsionen gesetzt, um weiteren Aufschluß über den möglichen Pathomechanismus zu erhalten.

In unserer Reorganisationsstudie über kongenitale Hemiparesen aufgrund unilateraler periventrikulärer Läsionen (n = 11) zeigten 5 Patienten deutliche SpB. Deren strukturelle und funktionelle MRT-Daten wurden mit denen von 2 Patienten ohne SpB verglichen, die eine ähnlich schwere Beeinträchtigung der Handfunktion hatten.

Die funktionelle MRT der paretischen Hand zeigte erwartungsgemäß nur bei Patienten mit SpB eine ipsilaterale Aktivierung in der Zentralregion der intakten Hemisphäre. Diese ipsilaterale Aktivierung sowie das Auftreten von SpB korrelierte nicht mit der totalen Läsionsgröße ($r = 0,474$, $p = 0,141$), sondern nur mit dem Ausmaß der Schädigung transcallosaler Projektionen im Dach des Seitenventrikels (gemessen als maximaler Abstand der Läsion von der Bikommissuralebene; $r = 0,791$, $p = 0,017$).

Diese Korrelation legt nahe, dass eine frühe Schädigung transcallosaler (inhibitorischer?) Projektionen im oberen periventrikulären Marklager die Entstehung von ipsilateralen Projektionen aus der intakten Hemisphäre induzieren oder zumindest erleichtern kann.

V58 Aktivierung von Fas und Caspasen und mögliche Neuroprotektion nach traumatischer Hirnschädigung der sich entwickelnden Ratte

U. Felderhoff¹, P. Bittigau², S. Pesditschek², M. Sifringer², V. Stefovskaja², C. Ikonomidou²

Klinik für Neonatologie¹ und Neuropädiatrie², Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin der Charité, Humboldt Universität, Berlin

Traumatische Hirnschädigungen sind ein wesentlicher Grund für Tod und neurologische Residualsyndrome in der Kindheit. Insbesondere bei den jüngeren Altersgruppen ist die Prognose sehr schlecht. Bei der Entstehung einer traumatischen Schädigung im sich entwickelnden Gehirn spielt der programmierte Zelltod (Apoptose) eine wesentliche Rolle. Apoptose kann durch Aktivierung des, auf der Zelloberfläche lokalisierten, "death receptors" Fas/CD95/Apo-1 induziert werden. Nach Rezeptortrimerisation werden wiederum die intrazellulär im Zytosol gelegenen Caspasen aktiviert, die für die Exekution des apoptotischen Programmes verantwortlich sind.

In dieser Studie haben wir die Expression von Fas und Caspase-3 in einem Modell der traumatischen Hirnschädigung der 7 Tage alten Ratte untersucht. Dazu wurde zunächst ein standardisiertes Trauma auf den rechten parietalen Kortex gesetzt. 1 Stunde bis 5 Tage nach Trauma wurden die Tiere getötet und das Gewebe für Immunohistochemie und RT-PCR aufgearbeitet. Des Weiteren wurden Hirnschnitte mittels TUNEL und DeOlmos Silberfärbung zur Darstellung apoptotischer Zellen aufgearbeitet, um den potentiellen neuroprotektiven Effekt des Caspaseninhibitors z-VAD.FMK zu testen. Im 7 Tage alten Rattengehirn zeigte sich die Expression von Fas und Caspase-3 schon 4 Stunden nach Trauma und erreichte ein Maximum nach 24 Stunden, insbesondere im ipsilateralen Kortex und im Thalamus. Caspaseninhibition (z-VAD.FMK 1 – 10 µg, intrazerebroventrikulär 2 – 8 Stunden nach Trauma) führte zu einer signifikanten Reduktion der Dichte apoptotischer Zellen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Inhibition Fas-induzierter und Caspasen-abhängiger Apoptose nach traumatischer Hirnschädigung von Vorteil sein könnte. Auch die Administration nach einem klinisch relevanten, längeren Zeitfenster zeigte noch einen deutlichen neuroprotektiven Effekt.

V59 Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz: Die zytokinstimulierte, astrozytäre Expression von iNOS als exzitotoxischer Potenzierungsmechanismus

S. Kölker, B. Ahlemeyer, R. Hühne, J. Krieglstein, E. Mayatepek, G. F. Hoffmann
Universitätskinderklinik Heidelberg, Sektion für Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen

Als Grundlage der bei der neurometabolischen Erkrankung Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz (GDD) auftretenden akuten Neurodegeneration wird derzeit ein exzitotoxischer, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-vermittelter Pathomechanismus diskutiert. Charakteristischerweise ereignet sich jedoch bei GDD-Patienten eine akute enzephalopathische Krise im Rahmen eines fieberhaften Infekts, was einen durch proinflammatorische Zytokine vermittelten Potenzierungsmechanismus vermuten läßt. Wir untersuchten deshalb in neonatalen hippokampalen Primärkulturen der Ratte, ob Zytokine einen Einfluß auf die Neurotoxizität von 3-Hydroxyglutarat, dem Hauptneurotoxin der GDD, ausüben. Eine Kombination aus Interleukin-1 und Interferon-γ führte in dieser Kultur zu einer Induktion von induziblen NO-Synthasen (iNOS), die zu einem 3fachen Anstieg der NO-Produktion führte. Die Zytokinbehandlung selbst übte keinen Effekt auf die Zellvitalität aus, potenzierte jedoch deutlich die Neurotoxizität von 3-Hydroxyglutarat. Der Effekt konnte durch Behandlung mit dem NO-Donor S-Nitroso-N-Acetylpenicillamin simuliert werden. Eine NOS-Inhibition durch Aminoguanidin und L-NAME antagonisierte den potenzierenden Effekt der Zytokinstimulation, hatte jedoch keinen Einfluß auf die Basistoxizität von 3-Hydroxyglutarat. Auf der anderen Seite hatte eine Vorbehandlung mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801 sowie mit Superoxiddismutase/Katalase eine neuroprotektive Wirkung sowohl auf die potenzierte als auch auf die basale Neurotoxizität von 3-Hydroxyglutarat, wodurch die zentrale pathogenetische Bedeutung des NMDA-Rezeptors bestätigt wurde. Wir schließen aus unseren Ergebnissen, daß die zytokinstimulierte Potenzierung der Neurotoxizität in unserer Kultur durch die Induktion astrozytärer iNOS und die damit verbundene, vermehrte NO-Produktion ausgelöst wird. In diesem Zusammenhang ist die vermehrte Produktion durch Peroxynitrit aus astrozytärem NO und neuronalem Superoxidanion (infolge NMDA-Rezeptorstimulation) ein wahrscheinliches Ereignis. Unser Modellsystem bietet somit einen Erklärungsansatz für die Kausalität des engen zeitlichen Zusammenhangs der akuten Enzephalopathie mit fieberhaften Infekten bei der GDD an.

V60 Homozygotiekartierung des ersten Genortes für das Senior-Løken-Syndrom (SLS 1) auf Chromosom 3

H. Omran, K. Häffner, G. Sasmaz, A. Volz, T.F. Wienker², R. Korinthenberg, M. Brandis und F. Hildebrandt
Universitäts-Kinderklinik Freiburg; ²Institut für Statistik, Universität Bonn.

Das Senior-Løken Syndrom beschreibt die Assoziation der zwei rezessiv vererbten Erkrankungen Leber'sche amaurosis congenita und Nephronophthise. Wir konnten erst kürzlich einen Genort (NPHP3) für einen neuen Nephronophthise-Typ, den wir aufgrund der späten renalen Manifestation als adoleszente Nephronophthise (NPH3) bezeichneten, auf Chromosom 3q21-q22 identifizieren. Wir untersuchten eine konsanguine Familie deutscher Herkunft. Betroffene Kinder zeigten typische Befunde für die Leber'sche amaurosis congenita (Franceschetti-Bamatter-Phänomen, reduzierter Visus [0.05-0.1], konnataler Nystagmus, schwache Pupillenreflexe, Retinaveränderungen, Gesichtsfeldeinschränkung und flaches Elektretinogramm). Die erkrankten Kinder entwickelten im Alter von 12- 15 Lebensjahren ein terminales Nierenversagen aufgrund einer assoziierten Nephronophthise. Die Haplotypenanalyse mittels polymorpher Mikrosatellitenmarker der NPHP3-Region auf Chromosom 3q21-q22 war vereinbar mit Homozygotie durch gemeinsame Abstammung. Eine Kopplungsanalyse ergab einen signifikanten parametrischen multipoint LOD-Score von $Z(\max)=3.14$. Somit konnten wir erstmalig einen Genort für das Senior-Løken Syndrom identifizieren.

V61 Multizentrische Studie zur Behandlung des Adduktorensasmus mit Botulinum Toxin A: 1 Jahres Follow-up

V. Mall, F. Heinen, C. Fritsch, U. Frank, B. Dietz, K. Brockmann, W. Voss, G. Naß, E. Feldmann, R. Korinthenberg

Für die ABo-Studiengruppe Deutschland, Studienkoordinationszentrum: Universitäts-Kinderklinik Freiburg, Abteilung Neuropädiatrie.

Der Adduktorensasmus stellt ein häufiges fokales motorisches Problem bei Patienten mit Cerebralparese dar. Neben funktionellen Beeinträchtigungen bei der Pflege und beim Gehen zählt die Hyperaktivität der Adduktoren zu den Hauptrisikofaktoren für die Hüftgelenksluxation. Botulinum Toxin A (BTX/A) wird zunehmend zur Reduktion muskulärer Hyperaktivität bei Kindern mit Cerebralparese eingesetzt. Der lokale Effekt und die funktionellen Auswirkungen der Behandlung der Adduktoren mit BTX/A bei Patienten mit Cerebralparese sollen untersucht werden. Im Rahmen einer Multizentrischen Studie wurde bei 82 Kindern mit Cerebralparese die Adduktoren und die ischiokrurale Muskulatur mit Botulinum Toxin A (Dysport®, 30 Einheiten / kgKG Gesamtdosis) behandelt. N=52 Patienten befinden sich seit einem Jahr in der Studie. Neben lokalen Parametern (Range of Motion (ROM), Ashworth und Knieabstand) werden funktionelle Veränderung mit Hilfe der Goal Attainment Scaling und optional mit der Gross Motor Function Measure evaluiert. Es konnte eine signifikante Reduktion des Muskeltonus (Ashworth $3.7\pm 1,2$ auf $3,2\pm 0,9$, $p<0,01$) und eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit (Range of Motion: von $55\pm 9,1\%$ auf $65\pm 10,1\%$, $p<0,01$) erreicht werden. Die Therapie des Adduktorensasmus mit Botulinum Toxin A über ein Jahr führt zu einer signifikanten Muskeltonusreduktion und zu einer Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit. Das funktionelle Outcome und die Entwicklung der Hüftmigration ist Gegenstand derzeitiger Datenerfassung und Auswertung. Mit Hilfe der Ergebnisse einer Plazebo-kontrollierten Studie wird die Frage geklärt werden, inwiefern die beobachteten Veränderungen einem spezifischen Therapieeffekt zuzurechnen sind.

V62 Frequenz von neutralisierenden Antikörpern und sekundärer Non-Response in der Therapie der Cerebralparese mit Botulinum Toxin A

J. Herrmann¹, V. Mall¹, H. Bigalke², K. Geth¹, M. Linder¹, J. Kirschner¹, S. Berweck³, R. Korinthenberg¹ und F. Heinen³.

¹Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Freiburg

²Institut für Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover

³Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinikum Duisburg, Wedau Kliniken

Botulinum Toxin A (BTX/A) ist in der Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter etabliert. Die wiederholte Gabe führt bei erwachsenen Patienten in 5% zu einer sekundären Non-Response (SNR). Eine SNR assoziiert zu Antikörperbildung wurde kürzlich auch bei Kindern mit Cerebralparese unter BTX/A Behandlung beschrieben, die Frequenz einer Antikörperinduktion ist im Kindesalter jedoch nicht bekannt. Patienten und Methoden: 154 Patienten (mittleres Alter 8,9 Jahre; Range 1-19,9 Jahre), die zwischen 1993-2000 in der Kinderklinik Freiburg ambulant mit BTX/A-Komplex (Botox® oder Dysport®) behandelt wurden. Eine SNR wurde diagnostiziert, wenn Patienten nach mind. 2 erfolgreichen Behandlungen keinen Effekt auf mind. zwei weitere Injektionen zeigten. Neutralisierende Antikörpertiter wurden mittels eines in vitro Bioassays ermittelt. Untersucht wurden Patienten mit einer SNR (n=28), und ein Kontrollkollektiv von Patienten mit einer guten klinischen Response (n=22). Ergebnisse: 21 von 30 Patienten mit einer SNR wiesen

hohe Titer neutralisierender Antikörper gegen BTX/A auf (7 Patienten waren antikörper-negativ; bei 2 Patienten wurde keine Untersuchung durchgeführt). Die mittlere Anzahl der Behandlungen bis zum Auftreten der SNR in der Antikörpergruppe betrug 5 (range 4-13), das mittlere Behandlungsintervall 15 Wochen (10-20), die mittlere Behandlungsdauer 22 Monate (10-67). Bei keinem Patient mit einer guten klinischen Wirkung der BTX/A Injektionen waren Antikörper nachweisbar. Diskussion: Hohe Titer BTX/A-neutralisierender Antikörper konnten in 21 von 154 Patienten (13,6%) nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antikörpern korrelierte mit einer sekundären Non-Response auf die BTX/A Therapie.

V63 Episodische Ataxie Typ 2, Epilepsie und Migräne: Ionenkanalerkrankungen mit gemeinsamem Mechanismus?

M. Holtmann, J. Opp, M. Tokarzewski, E. Korn-Merker
Kinderklinik Kidron, Epilepsiezentrum Bethel, Maraweg 25, D-33617 Bielefeld

Einleitung: Die Episodische Ataxie Typ 2 (EA 2) ist eine autosomal dominante Erkrankung mit paroxysmalen Attacken von Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerz und Doppeltsehen. Die bis zu mehrere Stunden anhaltenden Episoden werden häufig durch physische Anstrengung oder emotionale Anspannung getriggert und sprechen in der Regel gut auf Carboanhydrase-Hemmer (Azetazolamid, Sultiam) an (1). EA 2 wird verursacht durch Mutationen in einem Calcium-Kanal-Gen (CACNL1A4). Verschiedene Mutationen dieses Kanals führen zu mindestens drei paroxysmalen Erkrankungen: beim Menschen zu EA 2 und Familiärer Hemiplegischer Migräne sowie bei den Mäuse-Mutanten tottering und leaner zu einer Form von Absencen-Epilepsie (2). Die Kombination von EA 2 und Epilepsie beim Menschen wurde bisher nicht berichtet (3).

Methode: Wir beschreiben eine Familie mit gemeinsamem Auftreten von EA 2, fokaler Epilepsie und Migräne. Daten zu 30 Personen aus dieser Familie konnten erhoben werden. Die Erkrankungen traten über drei Generationen hinweg auf.

Diskussion: Wir stellen zur Diskussion, ob es sich bei den Erkrankungen um verschiedene Manifestationsformen eines vererbten Calcium-Kanal-Defektes handelt.

Literatur: 1) Gordon N: Episodic ataxia and channelopathies. Brain Dev 1998;20:9-13; 2) Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD: Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. Eur J Hum Genet 1998 Jul-Aug; 6(4):297-307; 3) Berkovic SF: Paroxysmal movement disorders and epilepsy. Neurology 2000; 55:169-170

Freie Themen II

V64 Kraniosynostose der Sagittalnaht: Kognitive Entwicklung, Verhalten und Lebensqualität bei nicht operierten Kindern

Saskia Ludwig, M.A. Landolt, F. Dietrich, E. Boltshauser
Abteilung Neurologie, Universitätskinderklinik, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Die Indikation für eine chirurgische Korrektur einer isolierten Kraniosynostose der Sagittalnaht (IKS) aus funktionellen und/oder ästhetischen Gründen wird kontrovers beurteilt. Wir haben eine Nachuntersuchung nicht operierter Kinder mit IKS durchgeführt.

Patienten und Methoden: 30 nicht operierte Kinder (23m / 7w) wurden im Alter von durchschnittlich 9;3 Jahren (2;7 – 25;6) evaluiert betreffend Kopfform, Neurostatus, Schulleistungen, Verhalten (mittels Child Behavior Checklist CBCL) und Lebensqualität (mittels TACQOL Fragebogen). Eine ausführliche neuropsychologische Testung wurde durchgeführt, wo möglich auch bei gesunden Geschwistern.

Resultate: Die scaphocephale Kopfform war im Vergleich zu Fotos im Kleinkindesalter weniger evident. Praktisch alle Kinder/Eltern waren mit der aktuellen Situation zufrieden. Der CBCL ergab einen erhöhten Score für internalisierende Verhaltensauffälligkeiten, im TACQOL ergab sich ein erniedrigter Score für positive Emotionen. Bei direkter Befragung stufte Betroffene/Eltern die Lebensqualität als günstig ein. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Scaphocephalie-Gruppe lag im Normbereich. 6 Patienten waren in den Untertests zur Lern- und Merkfähigkeit ungenügend, 12 Patienten in den Tests zur Aufmerksamkeitsprüfung. Diese neuropsychologischen Auffälligkeiten hatten offensichtlich keine nachteilige Auswirkung auf die Schulleistungen: mit einer Ausnahme (Immigrantenkind, sozio-ökonomischer Status 5) besuchten alle Kinder Regelklassen. Diese Resultate sind mit Literaturstudien nur beschränkt vergleichbar, da jene weniger genau durchgeführt wurden und

die Lebensqualität nicht beurteilt haben. Bei operierten Kindern haben wir diese Untersuchungen bisher nicht durchgeführt.

Schlussfolgerung: Die kognitive, psychosoziale und ästhetische Entwicklung nicht operierter Kinder mit IKS ist erfreulich. Aus Gründen der schulischen Entwicklung und Lebensqualität scheint uns eine Operation nicht erforderlich.

V65 Kognitive Langzeitfolgen eines Kleinhirntumors im Kindes- und Jugendalter

Maja Steinlin¹, S. Imfeld¹, P. Zulauf¹, A. Ridolfi¹, E. Boltshauser², F. Kaufmann¹,
Neuropädiatrie, Universitätskinderkliniken Bern¹ und Zürich², Schweiz

Im Verlaufe der letzten Jahre wurde vermehrt auf die kognitiven Funktionen des Cerebellums hingewiesen. Eine Klärung dieser Funktionen fehlt bis heute jedoch weitgehend.

Wir untersuchten 23 Patienten (16 männliche) zwischen 7-27 Jahren nach Diagnose/Operation eines isolierten Kleinhirntumors (zwischen dem 3.-16. Lebensjahr) ohne dass Radio- oder Chemotherapie durchgeführt worden wäre. Neben der Untersuchung der allgemeinen Intelligenz (HAWIK/HAWIE) wurden weitere neuropsychologische Funktionen geprüft (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, visuokonstruktiven Leistungen, exekutiven Funktionen), um festzustellen, ob und in welchem Ausmass diese Leistungen als Folge des Tumors beeinträchtigt wurden.

Insgesamt weisen die Patienten als Gruppe einen durchschnittlichen IQ (100.4) auf, wobei der Verbal-IQ leicht tiefer liegt als der Handlungs IQ (97.4:101.7). Bei 1/4 der Patienten lassen sich 3 oder mehr Teilleistungsstörungen finden. Bei 5-8 von 22 Patienten zeigen sich Störungen der Aufmerksamkeit (TAP-test) und bei knapp der Hälfte Störungen der exekutiven Funktionen (Wortproduktion 9/19, Strooptest 7/17, Reyfigurentest 13/21, Zahlenverbindungstest 10/22). Bemerkenswert ist, dass bei 7 von 23 Patienten therapiebedürftige Verhaltensprobleme vorliegen. Zudem beschreiben die Eltern bei diesen Kindern im Vergleich zu gesunden Geschwistern ein erhöhtes Bedürfnis nach Fördermassnahmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kleinhirntumoren, welche ausschliesslich operativ behandelt wurden, später neuropsychologisch relevante Probleme nach sich ziehen, vorallem im Bereiche der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen. Die Bedeutung des Cerebellums für kognitive Funktionen wird dadurch unterstrichen. Das rechtzeitige Erkennen der Funktionsstörungen und einleiten spezifischer Fördermassnahmen trägt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei.

V66 Kognitive Entwicklung bei Kindern mit Migräne im Vergleich zu ihren Geschwistern

F. Haverkamp, A. Höhenscheid, D. Schmidt
Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn

Die wenigen neuropsychologischen Studien bei Migräne-Patienten lassen eine zumindest teilweise kognitive Einbuße, nicht nur während der eigentlichen Schmerzattacke sondern auch im beschwerdefreien Intervall vermuten. Diskutiert werden Defizite im visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen bzw. beim verbalen Gedächtnis, beide sollen Folge eines eingeschränkten Reproduktions- (Recall) Mechanismus sein. Patienten mit einer Aura sollen besonders davon betroffen sein.

Durchführung: Wir untersuchten in unserer Studie 37 Kinder (15 Mädchen; 22 Jungen) mit Migräne (klassifiziert nach Winner, 1997) im Alter zwischen 6-12 Jahren mit Hilfe der Kaufmann-Assessment Battery for Children. Die Kontrollgruppe bestand aus den Geschwistern des gleichen Altersbereiches (11 Mädchen, 6 Jungen).

Ergebnisse: In allen drei Skalen des K-ABC schnitten die Kinder mit Migräne besser ab. (Skalen (Norm: 100 ± 15): a) Einzelheitliches Denken: $M = 100,9$ (Standardabweichung $SD = 12,7$) versus $97,0$ (15,5); b) Ganzheitliches Denken: $M = 108,1$ (11,0) versus $104,8$ (10,7); c) Intellektuelle Fähigkeiten: $M = 104,8$ (9,8) versus $101,3$ (11,1).

Diese Skalenunterschiede waren nicht signifikant. Allerdings ergab sich auf Subtestebene ein signifikanter Unterschied bei dem Item „Zahlennachsprechen“ bei dem die Kinder mit Migräne schlechter abschnitten (9,5 versus 15,0 Rohpunkte).

Schlussfolgerung: Selektive Defizite wie sie auch bei Erwachsenen mit Migräne im Bereich von Aufgaben mit Recall-Charakter berichtet werden, finden sich auch bei betroffenen Kindern. Trotzdem ist mit Blick auf die Gesamtintelligenz bei Kindern mit Migräne, möglicherweise auch auf dem Boden einer entsprechenden Kompensationsleistung, mit einer normalen kognitiven Entwicklung zu rechnen.

V67 Prognose raumfordernder Posterior Fossa Arachnoidalzysten

Florence Martin, S. Altermatt, E. Boltshauser
 Universitätskinderklinik, CH-8032 Zürich, Schweiz

Hintergrund: Während die Prognose bei Dandy-Walker Syndrom und nicht progredienter cerebellärer Ataxie dokumentiert ist, gibt es kaum Literatur über die Prognose raumfordernder Posterior Fossa Arachnoidalzysten (PFAC).

Patienten und Methodik: Über einen Zeitraum von 20 Jahren (1980-1999) wurden an unserer Klinik lediglich 11 Kinder (6w, 5m) mit PFAC gesehen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit nicht-raumfordernden zystischen Formationen (wie Cisterna magna, zerebelläre Hypoplasien). Bei allen Kindern mit PFAC wurden Shunt-/neurochirurgische Operationen durchgeführt, entsprechend unserer Einschlusskriterien. Die Zysten lagen retrocerebellär (8), supravermisch (2) bzw. im Kleinhirnbrückenwinkel (1). 4 Zysten waren bereits pränatal diagnostiziert.

Resultate: Beeinträchtigungen wurden lediglich bei 2 Kindern festgestellt: Ein Kleinkind ist motorisch verzögert, vermutlich begünstigt durch chirurgische Komplikationen (Ventrikelblutung, Shuntrevisionen). Ein weiterer fünfjähriger Knabe (aus einer Immigrantenfamilie) ist sprachlich und kognitiv leicht verzögert; er weist als einziges Kind eine mässige Rumpfataxie auf. Mit durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen Leistungen besuchen 6 Kinder die Regelklasse oder haben ihre Ausbildung abgeschlossen, 5 Kinder sind noch nicht eingeschult.

Konklusion: Die kognitive und neurologische Prognose selbst grosser Arachnoidalzysten der hinteren Schädelgrube ist günstig, falls keine operativen Komplikationen auftreten.

V68 Botulinum Toxin A-Langzeitbehandlung bei Kindern mit spastischer Cerebralparese: Eine retrospektive Analyse von 125 Patienten

M. Linder¹, K. Geth¹, J. Herrmann¹, J. Kirschner¹, V. Mall¹, F. Heinen², R. Korinthenberg¹ (Freiburg / Duisburg)

¹Abteilung für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg

²Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Wedau-Kliniken, Duisburg

Einleitung: Die intramuskuläre Injektion von Botulinum Toxin A (BTX-A) ist mittlerweile ein wichtiger Baustein im interdisziplinären Behandlungskonzept von Kindern mit spastischer Cerebralparese. Mehrere randomisierte und plazebo-kontrollierte Studien zeigen Sicherheit, lokale Wirksamkeit und kurzfristige funktionelle Gewinne. Zur Zeit ist nur teilweise zu beantworten, für wie lange BTX-A-Injektionen optimal eingesetzt werden können und welche Gründe zur Beendigung der Therapie führen. Patienten und Methode: Retrospektive Analyse von 125 Patienten, die zwischen 1993 und 2000 in der Abt. für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Freiburg mit BTX-A behandelt wurden und z.Zt. keine weiteren Injektionen erhalten. Zur Evaluation von Indikation, Behandlungserfolg, Behandlungsdauer, Zufriedenheit mit der Behandlung und Gründen für die Beendigung der Therapie führten wir eine standardisierte Aktendurchsicht und Befragung der Eltern durch. Ergebnisse: Wir behandelten 125 Patienten (mittleres Alter 9,2 Jahre; 0,1-20) für durchschnittlich 14 Monate (3-74), mittleres Reinjektionsintervall: 3 Monate (3-11,5). Die häufigsten Behandlungsindikationen waren Adduktorenspasmus (52 %) und Pes equinus (31 %). 70 % der Patienten zeigten eine moderate bis schwere motorische Beeinträchtigung (GMFCS-Level: 3-5). Die meisten Patienten erhielten Injektionen in mehrere Muskelgruppen, das Injektionsprotokoll wurde nach klinischem Effekt modifiziert (mittlere Dosis pro Injektionstermin: 12 Units Botox®/30 Units Dysport® pro kg Körpergewicht). Initial zeigten 77 % der Patienten einen guten Therapieeffekt, 23 % zeigten keine oder zu geringe funktionelle Gewinne. Die Gründe für die Beendigung der Behandlung variierten: 20 % erreichten ihr Therapieziel und benötigten keine weiteren Injektionen. 18 % führten die Therapie in einem heimatnahen Zentrum weiter. 25 % zeigten eine sekundäre non-response aufgrund von strukturellen Veränderungen der Muskulatur oder der Ausbildung von Antikörpern. Nebenwirkungen waren selten und führten in 6 % zur Beendigung der Therapie. Insgesamt bestand eine hohe Zufriedenheit der Eltern mit dem Therapieverfahren. Diskussion: Bei der Mehrzahl unserer Patienten stellt die Behandlung mit BTX-A ein effektives Therapieverfahren dar. Ursachen für die Beendigung der Behandlung sind Erreichen des Therapieziels, strukturelle Veränderungen der Muskulatur und die Ausbildung von Antikörpern. Die Injektion von BTX-A ist eine sichere und temporäre Therapieoption für die lokale Behandlung spastischer Bewegungsstörungen im Kindesalter, vor allem im Zeitraum maximaler motorischer Entwicklungsdynamik.

V69 Epstein-Barr-Virus-assoziierte neurologische Komplikationen bei pädiatrischen Patienten

M. Häusler¹, V. Th. Ramaekers¹, M. Dönges², L. Schaade³

Kinderklinik¹, Klinik für Neuroradiologie² und Institut für Medizinische Mikrobiologie/Virologie³ der RWTH Aachen

Einleitung: Als wichtige EBV-assoziierte neurologische Komplikationen bei immunkompetenten pädiatrischen Patienten sind die akut demyelinisierende Enzephalomyelitis, Enzephalitis, Zerebellitis, Neuritis und Myelitis sowie Krampfanfälle wie die okzipitale Epilepsie bekannt. Zumeist wurden diese im Rahmen akuter Primärinfektionen beobachtet.

Patienten: Im Zeitraum von Januar 1999 bis Mai 2000 wurden 7 Patienten (Alter 8 Monate - 15 Jahre) mit EBV-assoziierten neurologischen Komplikationen in unserer Klinik behandelt. Zwei Patienten mit Hypoglossusparese bzw. Zerebellitis erkrankten während der Primärinfektion (IgM-anti-EBV positiv; keine intrathekale IgG-anti-EBV-Synthese). Zwei weitere Patienten erkrankten innerhalb von 6 Monaten nach der Primärinfektion (IgM-anti-EBV negativ, anti-EBNA und anti-EA positiv, intrathekale IgG-anti-EBV-Synthese vorhanden) an bisher nicht beschriebenen EBV-assoziierten Krankheitsbildern: Hydrozephalus + Stammganglienverkalkung bzw. Kollagenose + Temporallappentzündung + fokale Krampfanfälle. Drei weitere Patienten mit Metamorphopsie zeigten eine persistierende bzw. reaktivierte EBV-Infektion (anti-EA bzw. IgA-anti-EBV positiv, IgM-anti-EBV negativ). Bei allen 7 Patienten war im Blut mittels PCR EBV-DNA nachweisbar. Klinisch zeigte nur die Patientin mit Temporallappentzündung einen komplizierten Verlauf. Dieser sprach auf Steroidtherapie an.

Diskussion: Auch nach dem Abklingen der Primärinfektion spielt EBV vermutlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung entzündlicher ZNS Erkrankungen. Die Sicherung der pathogenetischen Bedeutung von EBV ist aufwendig und bedarf eines Spektrums verschiedener Laboruntersuchungen (differenzierte EBV-Serologie, Nukleinsäurenachweis, Synthese spezifischer intrathekaler Antikörper). Dies ermöglichte uns die Identifizierung zweier bisher nicht beschriebener EBV-assoziiierter klinischer Bilder. Möglicherweise wird die zerebrale Komplikationsrate von EBV-Infektionen unterschätzt.

V70 Neurotrope Enterovirus-Infektionen im Kindesalter – Erfahrungen eines Sommer-Ausbruches mit Echo 30 Viren

M. Kieslich, D. Acconci, A. Jarisch¹, U. Maisch, R. Weis, B. Gebhardt, S. Vlaho, A. Berger², G. Jacobi, M. Bollinger³, P. Hernaiz Driever⁴, H. Böhles

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Pädiatrische Neurologie, ¹ Pädiatrische Infektiologie, ² Institut für medizinische Virologie, ³ Neuropädiatrische Rehabilitationsklinik Königstein-Falkenstein, ⁴ Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Virchow-Universität Berlin

Hintergrund: Rezidivierend kommt es weltweit, insbesondere im Sommer, zu Ausbrüchen von Enterovirusinfektionen. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral (Trinkwasser, Lebensmittel) oder direkt von Mensch zu Mensch („Tröpfcheninfektion“). Das gehäufte Auftreten von serösen Meningitiden ist ein Indikator für eine intensive Enteroviruszirkulation. Die häufigsten Erreger sind Coxsackie B- und ECHO-Viren (Enteric Cytopathogenic Human Orphan viruses). Letztere umfassen 31 Serotypen, welche vor allem grippale Erkrankungen („Sommergrippe“) aber eben auch seröse Meningitiden und Meningoenzephalitiden bei Kindern und Jugendlichen verursachen können. Der Typ 30 ist in Deutschland schon seit Jahrzehnten prävalent und führte im Sommer 1997 im Rhein-Main-Gebiet zu einem Ausbruch. Insgesamt wurden in fünf Monaten 63 Infektionen bei Kindern <= 15 Jahren gemeldet.

Methodik: In der Universitätskinderklinik Frankfurt am Main wurden in diesem Zeitraum 18 Kinder mit nachgewiesenen Entero-/ECHO 30-Virus Infektion behandelt und standardisiert infektiologisch diagnostiziert (Liquor, Stuhl, Serum). Ferner wurden Risikofaktoren, klinische Symptomatologie, Entzündungsparameter, neurophysiologische Befunde (EEG und Evozierte Potentiale) und das Outcome erhoben.

Ergebnisse: Die erkrankten Kinder waren zwischen 3 und 11 ½ Jahre alt. Klinisch imponierten Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Meningismus und Krampfanfälle bei Fieber. In den meisten Fällen konnte ECHO 30-Virus nachgewiesen werden. Die Virus-Isolation aus Fäzes und Liquor sowie die entsprechende PCR zeigte sich den serologischen Methoden deutlich überlegen. Die BSG zeigte deutlichere Veränderungen als die CRP-Werte und Leukozytenzahlen. Die Liquorpleozytosen zeigten

eine hohe Varianz, Liquoreiweiß und -glucose imponierten erwartungsgemäß kaum verändert. Der klinische Verlauf gestaltete sich in den meisten Fällen unkompliziert, die Prognose günstig

V71 Akute nekrotisierende Enzephalopathie (ANE) - Fallberichte über zwei Kinder

G. Jacobi, G. Auerswald*, F. Hanefeld**, G.F. Hoffmann***, M. Kieslich, L. Porto, B. Terwey*
Klinikum der JWG-Universität Frankfurt/Main, * ZKH St.-Jürgen-Strasse Bremen,** Univ.-Kinderklinik Göttingen,*** Univ.-Kinderklinik Heidelberg.

Die ANE wurde überwiegend bei japanischen Kleinkindern beschrieben; wir beobachteten ein japanisches Kind, das im Anschluß an ein Exanthema subitum im Alter von 10 Monaten ein solches Krankheitsbild entwickelte; bis zum Ende des 5. Lebensjahres folgten 4 weitere Schübe einer rezidivierenden Enzephalopathie, jedesmal bei/ kurz nach viral ausgelöstem Fieber. Der neurologische und mentale Befund verschlechterte sich stufenförmig und es entwickelte sich eine multifokale Epilepsie mit Varianten-Mustern. Der Junge hatte ein zunehmendes bithalamisch-pontomesencephales Läsionsmuster im MRT. Der zweite Patient war ein 15 Monate altes Kleinkind entfernt blutsverwandter türkischer Eltern, bei dem sich eine bilaterale striato-nigrale Nekrose mit Kalzifikationen innerhalb von 6 Wochen im Anschluß an eine hochfieberhafte Enteritis entwickelte. Zurück blieb ein schwerstes neurologisches Restschadensbild. Extensive neurometabolische Untersuchungen fielen bei beiden Patienten negativ aus. - Bei der Entwicklung bilateraler Nekrosen im Striatum oder Thalamus mit weiteren Herden im kaudalen Hirnstamm im Anschluß an eine Infektion muß an eine ANE gedacht werden; oft besteht initial eine lymphozytäre Pleozytose mit oder ohne Anstieg des Proteins im Liquor. Die Klinik ist gekennzeichnet durch eine Eintrübung, bis zur Tiefe eines Komas, meist sehr kurze, myoklonische fokale Anfälle und ein hypotones schlaffes Lähmungsbild; bei striärer Beteiligung entwickelt sich dann eine rumpfbetonte Tetra-, seltener Hemiparese mit Steigerung der MER, Kloni, tonischer posturaler Aktivität und pseudobulbären Symptomen. Das initiale EEG ist durch AV gekennzeichnet, PLED's fehlen, die EP's können latenzverzögert und amplitudengemindert sein.

Epilepsien

V72 Klinische und elektroenzephalographische Variabilität des Pseudo-Lennox-Syndroms

1 A. Hahn, 1 J. Pistohl, 1 B. Neubauer, 2 H. Doose, 1 U. Stephani
1 Klinik für Neuropädiatrie der CAU Kiel, Schwanenweg 20, D-24105 Kiel
2 Norddeutsches Epilepsiezentrum Raisdorf, Henri-Dunant-Str. 1, D-24223 Raisdorf

Das Pseudo-Lennox-Syndrom (PLS) ist charakterisiert durch generalisierte kleine Anfälle (GKA) und fokale sharp waves (FSW) wie bei Rolandischer Epilepsie (RE), aber mit ungewöhnlich ausgeprägter Aktivierung im Schlaf. Ziel dieser Studie war, das gesamte klinische und elektroenzephalographische Spektrum des PLS an einem größeren Patientenkollektiv zu beschreiben. Zu diesem Zweck werteten wir die klinischen und EEG-Daten von 43 Kindern aus, die folgende Kriterien erfüllten: Auftreten von GKA wie bei PLS beschrieben (atonisch-astatische, myoklonische Anfälle und atypische Absenzen) und Nachweis von FSW wie bei RE, aber mit Generalisation im Schlaf. Die psychomotorische Entwicklung vor Beginn der Epilepsie verlief bei 26% der Patienten verzögert. Bei 74% manifestierte sich die Epilepsie im Alter von 2-6 Jahren. GKA stellten die dominierende Anfallsform bei 67% der Kinder da. Bei 28% traten Rolandische Anfälle auf. Zusätzlich wurden generalisierte tonisch-klonische (44%), einfach-motorische (44%), Halbseiten- (21%), Versiv- (12%), fokal-atonische (9%) und komplex-partielle Anfälle (2%) beobachtet. Obwohl alle Patienten FSW, wie sie typisch für die RE sind, in einigen EEG aufwiesen, war eine große Variabilität der Morphologie der FSW zu beobachten. Bei 51% der Patienten wurde ein bioelektrischer Status im Schlaf aufgezeichnet. Bei keinem Patienten wurden tonischen Anfälle beobachtet oder tonische Muster im EEG aufgezeichnet. Bei letzter Nachuntersuchung waren 84% der Patienten und alle Kinder älter als 15 Jahre anfallsfrei. Allerdings hatte sich die Zahl mental retardierter Kinder von 26% vor Beginn auf 56% nach Ende der Epilepsie erhöht. 40% der im Alter von 3-10 Jahren untersuchten Geschwister wiesen ebenfalls FSW im EEG auf. Wir schließen hieraus, daß das PLS ein variables klinisches und elektroenzephalographisches Bild hat. Es bestehen vielfältige Überlappungen mit der RE, aber auch dem Landau-Kleffner-Syndrom und dem ESES. Die hohe Zahl von Geschwistern mit SHW weist daraufhin, daß das PLS und die RE eine gemeinsame genetische Grundlage haben.

V73 Photosensibilität bei Nachkommen photosensibler pädiatrischer Patienten

S. Waltz 1,2, M. Brandl 2, U. Stephani 2

1 Neuropädiatrische Abt., Kinderklinik Köln-Riehl, 2 Klinik f. Neuropädiatrie Universitäts-Kinderklinik Kiel

Photosensibilität ist der häufigste exogene Auslöser epileptischer Anfälle. Das elektroencephalographische Korrelat der Photosensibilität ist die photoparoxysmale Reaktion (PPR). Die PPR ist ein genetisch determiniertes EEG-Merkmal mit altersabhängiger Penetranz mit einem Maximum im Alter von 5-15 Jahren. In Familienuntersuchungen findet sich Photosensibilität bei 22-26% der im Kindesalter untersuchten Geschwister. Beschränkt man die Untersuchung auf Geschwister, die im Alter der maximalen Penetranz untersucht wurden, so waren bis zu 40% Merkmalsträger. Diese Daten sowie einzelne große Stammbäume lassen einen autosomal-dominanten Erbgang möglich erscheinen. Nachkommenuntersuchungen, die geeignet wären, diese Hypothese zu überprüfen, liegen nicht vor. Es wurden daher alle ehemaligen photosensiblen Patienten der Kinderklinik identifiziert, die zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns das 30. Lebensjahr vollendet hatten. Einschlusskriterium war der reproduzierbare Nachweis einer PPR in mindestens einer EEG-Untersuchung, der anhand der Originalkurven überprüft wurde. Patienten, deren aktuelle Adresse ausfindig gemacht werden konnte, wurden angeschrieben und anschließend telefonisch befragt. Patienten, die Kinder im Alter von 5 Jahren oder älter hatten, wurden gebeten, an der Untersuchung teilzunehmen. 42 Nachkommen (20 Mädchen, 22 Jungen) von 26 ehemaligen photosensiblen Patienten der Kinderklinik konnten nach einem standardisierten Schema untersucht werden. 31% (45% der Mädchen, 20% der Jungen) waren photosensibel. Im Alter von 10-15 Jahren waren 46% der Nachkommen betroffen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind vereinbar mit der Hypothese eines autosomal-dominanten Erbganges der PPR mit alters- und geschlechtsabhängiger Penetranz.

V74 Sultiam-add-on-Behandlung in der Initialtherapie des BNS-Anfallsleidens: Erste Beobachtungen und Studienmodell

O. Debus, B. Fiedler, J. Köhring, G. Kurlemann

Universitätskinderklinik Münster, Neuropädiatrischer Bereich

EINLEITUNG: Das 1841 von W. J. West erstmals beschriebene BNS-Anfallsleiden gehört immer noch zu den therapieschwierigsten und prognostisch ungünstigsten Epilepsiesyndromen des Säuglings- bzw. frühen Kindesalters. Zu den therapeutisch wirksamsten Substanzen zählen neben ACTH bzw. Steroiden u.a. Vigabatrin, Benzodiazepine, Valproat und neuerdings Topiramate. Auch wenn Pyridoxin keine ähnlich hohen Ansprechraten aufweist, kann seine Wirksamkeit bei sog. Respondern, die auf andere Antiepileptika nicht ansprechen, frühzeitig abgeschätzt werden. Aus diesen Gründen hat sich vielerorts die Pyridoxin-Erstbehandlung durchgesetzt.

METHODEN: Auf dieser Grundlage wurden in unserer Klinik bislang 12 Säuglinge mit BNS-Anfallsleiden behandelt. Während einer insgesamt 9-tägigen Pyridoxinbehandlung in einer Dosis von 300 mg/kg KG /d (je nach Verträglichkeit reduziert auf 150 mg/kg KG/d) wurde am 4. Tag zusätzlich Sultiam in einer Dosis von 5 mg/kg KG/d eingeführt. Nach 3 Tagen ohne Ansprechen wurde die Sultiamdosis verdoppelt. Reagierte der Patient auf diese Behandlung, wurde Pyridoxin langsam ausgeschlichen. Im Falle eines Nichtansprechens wurde diese Medikation verlassen und auf eine Vigabatrinmedikation übergegangen.

ERGEBNISSE: Unter den 12 Patienten befanden sich 2 mit einem idiopathischen BNS-Anfallsleiden. Diese sprachen auf die Sultiambehandlung - auch in Monotherapie - komplett an. 5 Patienten wiesen genetische Abnormalitäten (u. a. 3 Kinder mit Down Syndrom) auf. Bei keinem von diesen konnte der Epilepsieverlauf dauerhaft gebessert werden. Bei weiteren 4 von 5 symptomatischen BNS-Patienten konnte ein Behandlungserfolg, d. h. Anfallsfreiheit und Beseitigung der Hypsarrhythmie erzielt werden. Somit konnte bei 6 von 12 Patienten (50 %) ein Ansprechen auf die Sultiamtherapie, zunächst als Begleit-, dann als Monotherapie beobachtet werden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Bisher therapeutisch eingesetzte Antiepileptika beim BNS-Anfallsleiden haben z. T. niedrige Ansprechraten bei teilweise ernstem Nebenwirkungspotential. Das wirksamste ACTH weist zudem hohe Rückfallquoten auf. Mit dem in diesem Zusammenhang vorgestellten Sultiam könnte eine Therapieoptimierung erreicht werden, die eine vergleichsweise hohe Wirksamkeit mit einer größtmöglichen Sicherheit verbindet. Dies müsste durch eine plazebokontrollierte Multicenterstudie verifiziert werden, die sich derzeit in Planung befindet.

V75 Metabolische Azidose unter Topiramate bei Säuglingen und Kleinkindern

H. Philippi, M. Pies, R. Boor, B. Reitter
Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einer der Wirkmechanismen von Topiramate (TPM) erfolgt über eine Hemmung der Carbo-anhydrase. Das Auftreten einer metabolischen Azidose unter TPM wurde bei 2 Erwachsenen kasuistisch beschrieben. Die Beobachtung einer metabolischen Azidose mit Kussmaul-Atmung bei einem Säugling mit BNS-Epilepsie unter TPM-Therapie (11 mg/kg) gab Anlass zu systematischen Untersuchungen des Säure-Basen-Haushalts bei Säuglingen und Kleinkindern unter TPM.

Ergebnisse: Acht Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 5 Monaten bis 2,3 Jahren (Median 6,5) wurden mit TPM behandelt mit maximalen Dosen von 8,7 bis 26 mg/kg (Median 12,5). Die Diagnosen lauteten BNS-Epilepsie (n=4), Epilepsia partialis continua (n=1), epileptische Enzephalopathie (n=1) und Lennox-Gastaut-Syndrom (n=2). TPM wurde in 4 Fällen als Monotherapie verabreicht. Die maximale TPM-Dosis wurde nach 8 bis 35 Tagen (Median 18) erreicht. TPM führte bei einem Säugling zur Anfallsfreiheit, bei 3 Kindern zur dauerhaften und bei 2 Säuglingen zur vorübergehenden Anfallsreduktion (>50%), bei 2 Kindern zu keiner Verbesserung. Der Säure-Basen-Haushalt war vor Therapie bei allen 8 Kindern normal. Unter TPM entwickelten 7 Kinder innerhalb von 8 bis 26 Tagen (Median 14) eine kompensierte metabolische Azidose: pH 7,22 bis 7,4 (Median 7,34), BE -6,2 bis -11 mmol/l (Median -8,4). Drei Kinder erhielten zur Pufferung Natriumbicarbonat oral (1 bis 2 mmol/kg). Dies beeinträchtigte den therapeutischen Erfolg nicht.

Schlussfolgerung: Unter TPM-Therapie entwickelten 7 von 8 Säuglingen und Kleinkindern eine metabolische Azidose. Ein Säugling wurde mit einer Kussmaul-Atmung symptomatisch. Eine routinemäßige Überwachung des Säure-Basen-Haushalts ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter einer Therapie mit TPM empfehlenswert.

V76 Antikonvulsive Therapie und Epilepsieverlauf bei 45 Kindern mit Angelman-Syndrom

P. Borusiak, P. Bleck, G. Kluger¹
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Wuppertal; ¹Neuropädiatrische Abteilung -
Behandlungszentrum Vogtareuth

Studien mit einer größeren Zahl von Patienten mit Angelman-Syndrom, die eine detaillierte Anfallsklassifikation und Beschreibung der antikonvulsiven Medikation enthalten sind selten und zeigen auch widersprüchliche Ergebnisse - dies u.a. bei der Bewertung des Einsatzes der neueren Antikonvulsiva.

Wir berichten über 45 Kinder (25 Jungen, 20 Mädchen) mit Angelman-Syndrom im Alter zwischen 2 und 18 Jahren (Durchschnitt 8,4 Jahre). Die Patienten waren z.T. persönlich aus der Ambulanz bekannt, z.T. erfolgte die Datenerhebung mittels Fragebogen und anschließender Auswertung der aufgrund einer Einverständniserklärung erhaltenen auswärtigen Arztbriefe bzw. Rückfragen bei den Eltern. 35/45 Patienten hatten bisher epileptische Anfälle, zwei weitere Patienten wurden aufgrund von EEG-Befunden medikamentös behandelt. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Anfälle lag bei 2,7 Jahren. Die häufigsten Anfallsarten waren: Absenzen (24/35), (Myo-) klonische Anfälle (19/35; davon ohne Sturz: 10/35; mit Sturz: 9/35). Grand mal (11/35). Insgesamt sprachen die Patienten besser auf die antikonvulsive Medikation an, als in einigen (Übersichts-) artikeln berichtet. Die am häufigsten mit Erfolg gegebenen Medikamente waren: Valproat, Ethosuximid und Clobazam (letzteres ausschließlich in Kombination). Potenziell anfallsprovozierend wirken am ehesten Vigabatrin, Carbamazepin und die Barbiturate.

Schlussfolgerung: Die in Deutschland in erster Linie eingesetzten Medikamente Valproat, Ethosuximid und Clobazam zeigen eine gute Wirksamkeit und sollten als Mittel der ersten Wahl gelten.

V77 Kinder mit Epilepsien – Bedeutung von Risikofaktoren für den langfristigen Outcome

W.Kölfen, J.Edrich, S.König, U.Formanski, G.Herrmann, M.Lüchtrath
Klinik für Kinder u.Jugendliche, Mönchengladbach

Fragestellungen: Zeigen Kinder mit Epilepsien kinderpsychiatrische, intellektuelle oder motorische Auffälligkeiten gegenüber gesunden Kindern? Welche Bedeutung hat die Epilepsieform? Welche entwicklungs-, epilepsiespezifischen Parameter korrelieren mit den Leistungsparametern? Methodik: Kinder mit der Diagnose Epilepsie im Alter von 6-14 Jahren wurden mit einem etablierten

neuropsychologischen Testprogramm untersucht. Die Kinder waren mit Antikonvulsiva anfallsfrei. Ausschlusskriterium waren neurologischen Erkrankungen und mentale Retardierungen. Es erfolgte ein strukturiertes Interview und kinderpsychiatrische Symptome wurden erhoben. Getestet wurden nonverbale Intelligenz, Grobmotorik, Konzentrationsfähigkeit, Sprache, Rechnen und Feinmotorik. Ergebnisse: Insgesamt wurden 102 Kinder mit Epilepsien (Absencen n=27, Grand-Mal n=31, Rolandi n=17, symptomatisch fokal n=27) und eine gleichgroße Gruppe Gesunder untersucht. Kinderpsychiatrisch auffällig waren Kinder mit Epilepsien mit fokalen Anfällen, Kinder mit generalisierten Anfällen zeigten weniger Auffälligkeiten als die gesunden Kinder. Testpsychologisch unterschieden sich Kinder mit Epilepsien in allen Bereichen durch schlechtere Ergebnisse von der Kontrollgruppe. Kinder mit primär generalisierter Epilepsie waren in der Informationsverarbeitung, in der Sprache und in der Feinmotorik deutlich schlechter als die Gesunden. Die schlechtesten Testergebnisse wurden von Kindern mit symptomatisch fokalen Epilepsie festgestellt. Eine enge Korrelation ergab sich zwischen dem sozialen Status und den Ergebnissen. Risikofaktoren waren entwicklungspezifisch: neonatale Komplikationen, Sprachentwicklungsverzögerung, verzögerte motorische Entwicklung und epilepsiespezifisch: Diagnose vor dem 2 Lebensjahr, mehrere Antikonvulsiva, fokale HSA. Kinder mit Epilepsien ohne Risikofaktoren unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe, wohingegen Kinder mit mehreren Risikofaktoren die schlechtesten Testergebnisse erzielten unabhängig von der Epilepsieform.

Zusammenfassung: Kinder mit Epilepsien unterschieden sich testpsychologisch deutlich und kinderpsychiatrisch geringfügig von gesunden Kindern. Neben der Art der Epilepsie spielen entwicklungspezifische, soziale und epilepsiespezifische Risikofaktoren eine bedeutsame Rolle für den späteren Outcome. Lagen keine Risikofaktoren vor, wurde das Leistungsprofil von Gesunden erreicht. Kinder mit fokalen Epilepsien zeigten in allen Bereichen die schlechtesten Testergebnisse.

V78 Internationale Datenbank für Patienten mit Epilepsie

S. König¹⁾, P. Dobson²⁾, J. Taylor²⁾

1) Universitäts-Kinderklinik, Mannheim, 2) University of Southern Queensland, Toowoomba, Australien

Viele Aspekte der Epidemiologie, Therapiestrategien, -Erfolg und Nebenwirkungen antiepileptischer Medikamente sind nur unvollständig erfaßt. Eine Internet-basierte Datenbank wird vorgestellt, die über die Homepage der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie zugänglich ist (ligaepilepsie.org). Jedem Patienten und jeder teilnehmenden Institution wird ein Code zugewiesen, persönliche Information über die Patienten wird an den zentralen Server nicht weitergegeben. Informationen über die Vorgeschichte, Grundkrankheit, psychomotorische Entwicklung, Schule und Beruf wird abgefragt. Die Anfalls-Klassifikation und der EEG-Befund sollen angegeben werden, die Anfälle können auch im Klartext beschrieben werden. Die Medikation und deren Effekt auf die Anfallskontrolle werden ebenso wie mögliche Nebenwirkungen erfaßt. Diese Informationen können sehr schnell eingegeben werden, da verschiedene Möglichkeiten zum Anklicken auf dem Schirm vorgegeben werden. Andererseits besteht die Möglichkeit, auch ausführliche Textinformation zusätzlich einzugeben.. Über das Internet wird der jeweils aktualisierte Datensatz an den zentralen Server geschickt. Teilnehmende Institutionen können zum einen gezielt verschiedenste Aspekte ihrer eigenen Patienten abfragen, zum anderen können sie ihre Therapieerfolge mit der Information des Gesamtsystems vergleichen. Alle an der Therapie von Kindern wie Erwachsenen mit Epilepsie beteiligten Institutionen sind eingeladen, sich an der Datenbank zu beteiligen. Die Datenbank wurde primär in Englisch verfaßt, Textmitteilungen können auf Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch und auf Italienisch eingegeben werden. Der potentielle Erkenntnisgewinn des Systems ist um so höher einzuschätzen, je mehr Institutionen beteiligt sind.. (Kontaktadresse PD Dr. Stephan König, Universitäts-Kinderklinik, Theodor-Kutzer-Ufer, 68167 Mannheim, Drstkoenig[EE2]@aol.com)

JANSSEN-CILAG SATELLITENSYMPOSIUM

Kinderepileptologie – Update

V78 Genetik, Molekulargenetik und genetische Beratung in der Kinderepileptologie

Bernd A. Neubauer

Klinik für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Kiel

Annähernd 10 % der Bevölkerung erleiden im Laufe des Lebens einen epileptischen Anfall. Fast 3 % erkranken an einer Epilepsie. Genetische Faktoren spielen in der Ätiologie der Epilepsie eine wichtige Rolle. Man nimmt an, daß etwa 50 % der Epilepsien des Kindesalters vorwiegend genetisch bedingt sind.

Knapp 200 monogen vererbte Krankheitsbilder gehen fakultativ mit einer Epilepsie einher. Es handelt sich hierbei meist um Stoffwechseldefekte oder syndromale Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung unterschiedlichen Erbgangs. Diese Gruppe gehört ganz überwiegend zu den sekundären oder symptomatischen Epilepsien und ihre Vererbung wird durch die Genetik der Grunderkrankung bestimmt. Krankheitsbilder dieser Art mit Epilepsie als führendem Symptom sind die sog. progressiven Myoklonusepilepsien (PME). In Deutschland trifft man hiervon vor allem auf MERRF und die neuronalen Zeroidlipofuszinose. Tabelle 1 gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten Formen.

PME Typ	Erbgang	Genort	Gen
Unverricht-Lundborg	AR	21q22.3	Cystatin B
Lafora	AR	6q24	EPM2A
Infantile u. Spätinfantile Zeroidlipofuszinose	AR	1p32; 11p15	CLN1, CLN2
Juvenile Zeroidlipofuszinose	AR	16p12.1	CLN3
M. Gaucher Typ III	AR	1q21	Glucocerebrosidase
Sialidose Typ I	AR	6p21.3	Neuraminidase
MERRF	maternal	mitoch.	t-RNA (Lys)

Trotz ihrer beeindruckenden Anzahl machen monogen vererbte Epilepsien nur ca. 1 - 2 % aller Epilepsiesyndrome aus. Den weit überwiegenden Anteil der genetisch bedingten Epilepsien stellen die sog. idiopathischen Epilepsien, die meist nicht monogen sondern multifaktoriell vererbt werden.

Idiopathische Epilepsien sind, im Gegensatz zu den symptomatischen Formen, dadurch gekennzeichnet, daß abgesehen von der Epilepsie selbst keine weitere neurologische Symptomatik auftritt und die Patienten psychomotorisch normal entwickelt sind. Natürlich schließt eine idiopathische Epilepsie das Auftreten anderer genetisch oder exogen bedingter Krankheitsbilder nicht aus, so daß diese Regel im Einzelfall nicht immer Bestand haben kann.

Bedeutende molekulargenetische Befunde, die geeignet sind unser Verständnis von der Ätiologie der Epilepsie auf eine neue Grundlage zu stellen, konnten in letzter Zeit bei den (leider seltenen) monogen vererbten idiopathischen Epilepsien erzielt werden (Tabelle 2). Bei drei Epilepsiesyndromen gelang es erstmals bis zum ursächlichen Gen vorzudringen. Es fanden sich Defekte in den Genen verschiedener Ionenkanäle, die zumindest diese Epilepsiesyndrome in eine Reihe mit anderen paroxysmalen neurologischen Krankheitsbildern, den Ionenkanalerkrankungen, stellen.

Epilepsie	Erbgang	Genort	Gen
AD nächtliche Frontallappenepilepsie	AD	20q13 1 pericen	CHRNA4 CHRN2
Benigne familiäre Neugeboreneanfälle	AD	20q13 8q24	KCNQ2 KCNQ3
Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen (sog. GEFS+)	AD	19q13 2q24	SCN1B SCN1A

(Tabelle 2. Aufgeführt sind nur idiopathische Epilepsiesyndrome mit nachgewiesenen Gendefekt.)

Bei der autosomal dominant vererbten Frontallappenepilepsie konnten Defekte im Gen der alpha-4- und beta2-Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors (CHRNA4, CHRNB2) nachgewiesen werden. Dies gelingt jedoch nur bei ca. 20 % der untersuchten Familien. Die Untersuchung sporadischer Fälle mit Frontallappenepilepsie ist sicher nicht sinnvoll. Bei Familien mit entsprechend eindeutiger Semilogie wäre dies jedoch möglich (PD Dr. O. Steinlein, siehe Anhang).

Bei den benignen familiären Neugeborenenanfällen konnten Defekte in den Genen zweier Kaliumkanäle auf Chromosom 20 und 8 aufgedeckt werden. Bei etwa 60 % der Familien, die zu Chromosom 20 Kopplung zeigen, können Defekte in diesem Gen (KCNQ2) nachgewiesen werden. Bei sporadischen Fällen ist die Ausbeute sehr viel geringer (2 – 5%), so daß auch hier eine genetische Diagnostik vorwiegend bei familiären Fällen sinnvoll erscheint (PD Dr. O. Steinlein, Institut für Humangenetik der Universität Bonn).

Bei dem sog. GEFS⁺-Syndrom (gen. Epilepsie mit Fieberkrämpfen +), dessen allgemeine Prävalenz noch unklar ist, konnten Defekte im Gen zweier Natriumkanäle entdeckt werden (SCN1B und SCN1A). Die Diagnose dieses Epilepsiesyndroms kann jedoch, bedingt durch die vielgestaltige Symptomatik, nur bei familiären Fällen erwogen werden. Hier wäre eine genetische Diagnostik möglich, auch wenn deren Erfolgsaussichten derzeit noch nicht eingeschätzt werden können. Die Untersuchung von SCN1B bei einer großen Zahl von Kindern (ca. 200) mit sporadischen Fieberkrämpfen erbrachte keine Auffälligkeiten an diesem Gen.

Den im klinischen Alltag bedeutsamsten Anteil der genetisch bedingten Epilepsien stellen die polygen vererbten idiopathischen Epilepsien, die etwa 40 % aller Epilepsien repräsentieren, dar. Trotz erheblicher Anstrengungen mehrerer Arbeitsgruppen konnten bisher bei diesen Krankheitsbildern nur Genlokalisierungen (durch Kopplungsstudien) berichtet werden, die jedoch bisher noch nicht zu Genidentifikationen führten und leider zum Teil auch widersprüchliche Resultate erbrachten. Einen Auszug gibt Tabelle 3.

Epilepsie	Genort	Gen
Juvenil myoklonische Epilepsie	6p21; 6p11; 15q14	?
Idiopathisch gen. Epilepsie	2q36; 3q25; 8q24; 14q23	?
Absencen des Kindesalters	8q24	?
Zentrotemporale Spikes bei Rolandischer Epilepsie	15q14	?

(Tabelle 3)

Die häufigen idiopathischen Epilepsien teilen somit bisher leider das Schicksal vieler polygener Erkrankungen, bei denen Kopplungs- oder Assoziationsstudien zwar zu (manchmal auch reproduzierten) Genlokalisierung führten, aber letztlich keine Identifikation eines ursächlichen Gens durch Nachweis einer funktionell wirksamen Mutation erlaubten. Die Ursache hierfür liegt zum einen sicher in der genetischen Heterogenität. Zum anderen ist es vorstellbar, daß bei den häufigen polygenen Erkrankungen möglicherweise eher mit quantitativen Veränderungen der Expression einzelner Gene als mit „klassischen“ Mutationen der Strukturgene zu rechnen ist. Solche Defekte sind jedoch nur schwer untersuchbar.

Molekulargenetische Diagnostik kann somit bei diesen Krankheitsbildern nicht angewandt werden und in der genetischen Beratung muß man auf empirisch gewonnene Zahlen aus Familienstudien zurückgreifen. Bei Verwandten ersten Grades beträgt das familiäre Wiederholungsrisiko 5 - 10 %. Verschiedene elterliche Einflußfaktoren modifizieren diese Zahlen (z.B. Absencen und weibliches Geschlecht; Tabelle 4). Zu bedenken bleibt, daß idiopathische Epilepsien bekanntermaßen gut behandelbar sind und therapierefraktäre Verläufe die Ausnahme bilden, so daß diese Zahlen eher zur Beruhigung der Betroffenen beitragen sollten. Das Risiko erhöht sich jedoch weiter, wenn mehrere Verwandte (z.B. Vater und Mutter) betroffen sind und erreicht dann Werte von 15 - 20 %.

Elterliche Einflußgröße	Risiko der Nachkommen bis 20 L.J.
Geschlecht:	
Mutter	6 %
Vater	4 %
Anfallstyp:	
generalisiert	6 %
Absence	9 %
fokal	3 %
Ätiologie:	
idiopathisch	7 %
symptomatisch	2 %

(Tabelle 4 nach Beck-Managetta, 1992)

Zusammenfassend muß man sagen, daß die molekulargenetische Diagnostik dem klinisch tätigen Epileptologen derzeit nur sehr begrenzte Hilfestellung bietet. Tatsächlich kann man aber wohl bereits jetzt davon ausgehen, daß sich diese Situation innerhalb der nächsten 10 Jahre jedoch grundlegend ändern wird. Im Anhang sind einige Anlaufstellen diesbezüglich aufgeführt.

Literaturübersichten

1. Beck-Mannagetta G. Epilepsie: Genetik und genetische Beratung. In: Hopf HC, Poeck K, Schliack H (Hrsg): Neurologie in Praxis und Klinik, Band 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 3.57 – 3.63
2. Berkovic SF, Scheffer IE. Epilepsies with single gene inheritance. Brain Dev. 1997; 19:13-1
3. Doose H. Genetische Beratung in der Epilepsiesprechstunde. Päd. Praxis 1993; 46:237-246
4. Leppert MF, Singh N. Susceptibility genes in human epilepsy. Semin Neurol. 1999;19(4):397-405
5. Robinson R, Gardiner M. Genetics of childhood epilepsy. Arch Dis Child. 2000 Feb;82(2):121-5
6. Sander T, Schulz H, Saar K et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. Hum Mol Genet. 2000 Jun 12;9(10):1465-72.
6. Steinlein OK. New insights into the molecular and genetic mechanisms underlying idiopathic epilepsies. Clin Genet. 1998 Sep;54(3):169-75

Anhang:

PME:

1. Lafora Erkrankung: Minassian BA
Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children and The University of Toronto, Ontario, Canada
e-mail: berge.minassian@utoronto.ca

2. Unverricht-Lundborg: Lehesjoki AE
Department of Medical Genetics, Haartman Institute, University of Helsinki, Finland.
e-mail: anna-elina.lehesjoki@helsinki.fi

3. Neuronale Ceroid-lipofuscinosen (NCL 1, 2 und 3): Prof. A. Gal
UK-Eppendorf; Institut für Humangenetik
Butenfeld 42
22529 Hamburg

Idiopathische Epilepsien (z.B.):

PD Dr. med. O. Steinlein
Institut für Humangenetik
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn
e-mail: osteinl@mail.meb.uni-bonn.de

Dr. A. Heils
 Klinik für Epileptologie
 Sigmund - Freud - Str. 25
 53105 Bonn
 e-mail: aheils@mail.meb.uni-bonn.de

PD Dr. B.A. Neubauer
 Klinik für Neuropädiatrie
 Univ.-Kinderklinik
 Schwanenweg 20
 24105 Kiel
 e-mail: neubauer@pedneuro.uni-kiel.de

V79 Epilepsie und Autismus: Co-Inzidenz oder Kausalität?

G. Kluger¹, M. Noterdaeme²

¹ Klinik für Neuropädiatrie und Neurologie Rehabilitation, Epilepsie-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Vogtareuth

² Heckscher Klinik für Kinder und Jugendpsychotherapie, Abteilung Solln, München

Nachfolgend wird exemplarisch am Krankheitsbild Autismus aus Sicht einer Kinder- und Jugend-Psychiaterin und eines Neuropädiaters diskutiert, ob man bei Kindern mit autistischer Verhaltensstörung auch das „EEG behandeln bzw. sanieren soll“?

Im ersten Teil des Vortrages soll anhand einer Literaturübersicht dargestellt werden, ob bzw. wie häufig ein „pathologisches“ EEG bei gesunden Kindern und Erwachsenen vorkommt und ob dabei eine „elektro-klinische Korrelation“ besteht, d. h. ob die neuropsychologischen Defizite mit dem Herd im EEG in Einklang zu bringen sind: (1) abweichend von einigen älteren Arbeiten ist der Prozentsatz epilepsietypischer EEG-Veränderungen bei definitiv Gesunden gering (bei Erwachsenen < 1 %, im Kindesalter < 4 %); (2) je länger diese EEG-Veränderungen nachweisbar sind, je mehr Hirnareale einbezogen sind und vermutlich auch je jünger die Kinder mit pathologischem EEG sind, desto ausgeprägter sind die kognitiven bzw. psychischen Störungen.

Nach Meinung der Autoren sollte man versuchen, v. a. die „benignen epilepsietypischen Potentiale des Kindesalters (BEPK)“ – besonders bei jungen Kindern mit Entwicklungsstörungen – nach einem individuellem Entscheidungsprozeß medikamentös zu behandeln. Ein „therapeutischer Nihilismus“ der letzten Jahre sollte jedoch nicht von einem „therapeutischen Aktionismus“ abgelöst werden. Die medikamentöse Therapie muss natürlich eingebettet sein in allgemeine Fördermaßnahmen.

Neben der Frage, ob man „das EEG behandeln soll“, ist es im klinischen Alltag oft schwierig (neben der Notwendigkeit kurzfristiger Schlaf-EEG-Kontrollen und häufiger neuropsychologischer Untersuchungen), womit man BEPK behandeln soll: Sultiam und Clobazam haben oft schon nach wenigen Monaten einen Wirkverlust (und prinzipiell auch Nebenwirkungen!), Phenytoin, Carbamazepin und nach eigener Erfahrung auch Lamotrigin können das EEG häufiger verschlechtern. Wie in so vielen Bereichen der Kinder-Epileptologie mangelt es besonders auch zur Frage cognitiver und/oder psychischer Störungen bei Epilepsie an kontrollierten Studien, um Therapiestandards zu etablieren.

Im zweiten Teil des Vortrages soll auf einige Aspekte und Schwierigkeiten im klinischen Alltag eines Neuropädiaters bei jungen Kindern mit „autistischen Zügen“ eingegangen werden. Bei autistischen Störungen handelt es sich um tiefgreifende Entwicklungsstörungen, die phänomenologisch definiert werden. Autistische Störungen (Autism Spectrum Disorder oder ASD) sind gekennzeichnet durch qualitative Beeinträchtigungen in der Sprache und Kommunikation, durch qualitative Einschränkungen in der sozialen Interaktion und durch das Vorhandensein von stereotypen Verhaltensweisen und eingeschränktem Interesse. Die Störung wird meist vor dem 36. LM deutlich.

Die Grundlage für die Diagnostik autistischer Störungen ist eine genaue Beobachtung des Verhaltens des Kindes. Dafür stehen einige standardisierte Instrumente zur Verfügung, die eine detaillierte Erfassung von Elternangaben (strukturierte Elterninterviews: ADI-R) sowie eigene Beobachtungen (strukturierte Spielbeobachtung: ADOS-G) aufzeigen. Diese Instrumente ermöglichen aber nicht

immer eine genaue diagnostische Zuordnung: gerade bei jüngeren Kindern mit zusätzlichen kognitiven Beeinträchtigungen im Sinne einer geistigen Behinderung ist eine sichere Einschätzung beim Erstkontakt oft sehr schwierig.

Nach Elternangaben ist davon auszugehen, dass etwa ein Drittel der Kinder mit autistischen Störungen eine Phase der normalen Entwicklung gezeigt haben und dann relativ plötzlich eine autistische Störung entwickeln (autistic regression).

Bei diesen Kindern ist der Prozentsatz mit pathologischem EEG besonders groß (mehr als 50 %). Diese Entwicklung zeigt Parallelen mit dem Landau-Kleffner-Syndrom (LKS). Es handelt sich hier um eine erworbene Aphasie, bei der eine kausal epileptische Pathogenese im Bezug auf die Ätiologie ganz im Vordergrund steht. Beim LKS-Syndrom besteht große Übereinstimmung, auch das EEG zu behandeln, obwohl 30 % der Kinder keine Anfälle haben. Sowohl beim LKS-Syndrom als auch bei Kindern mit autistischen Störungen wird in den letzten Jahren auch über den Erfolg von epilepsiechirurgischen Eingriffen berichtet.

Auch bei Menschen mit „high functioning autism“ bzw. Asperger-Syndrom ist der Prozentsatz mit Epilepsie deutlich höher als in der Normalpopulation. Mit der Magnetenzephalographie wurden epilepsietypische Veränderungen bei Kindern mit Autismus in einem noch höherem Prozentsatz gefunden als mit dem EEG.

Im Hinblick auf die Parallelität zwischen autistischen Störungen und dem LKS-Syndrom stellt sich die Frage, ob nicht bei den Kindern mit autistischer Regression ebenfalls eine epileptische Pathogenese als Ursache mit berücksichtigt werden muss. Gerade bei diesen Kindern müssen unbedingt Schlaf-EEG-Ableitungen durchgeführt werden, selbst wenn keine klinisch beobachtbaren Anfälle vorhanden und die Ableitungen an unruhigen Kindern oft sehr problematisch sind. Vielleicht könnte zumindest bei einem Teil der Kinder mit einer autistischen Regression die frühzeitige Behandlung schwere Verläufe verhindern.

Die im Thema aufgeworfene Frage nach einer Kausalität zwischen Autismus und Epilepsie kann auch von den Autoren letztlich nicht definitiv beantwortet werden. Abschließend soll anhand des Krankheitsverlaufs zweier Kinder mit Autismus ohne Anfälle, aber mit pathologischem EEG, gezeigt werden, dass es sich in dem einen Fall unbedingt gelohnt hat, in interdisziplinärer Zusammenarbeit auch das EEG zu behandeln, dass es aber in einem anderen Fall nicht gelungen ist, mit Antiepileptika das EEG und letztlich die autistische Verhaltensstörung zu verbessern.

V 80 Behandlungsstrategien bei Anfällen und Epilepsien im Kindesalter

Gunter Gross-Selbeck

Kinderneurologisches Zentrum, Krankenhaus Gerresheim Düsseldorf

Grundvoraussetzung jeder Therapie ist die Klassifikation des Anfallstyps bzw. des Epilepsiesyndroms, zumindest die Zuordnung zu den drei übergeordneten Gruppen, den idiopathischen Epilepsien mit generalisierten Anfällen, den symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien und den idiopathischen fokalen Epilepsien. Gelingt die Zuordnung nicht auf Anhieb, sollte man - wenn möglich - mit der Therapie noch zuwarten, statt mit einer Behandlung zu beginnen, die sich möglicherweise im nachhinein als fehlerhaft erweist. Wissen wir doch, daß sich eine Epilepsie bei der Wahl eines für die jeweilige Epilepsieform nicht geeigneten Medikamentes erheblich verschlechtern kann (z.B. bei Verabreichung von Carbamazepin oder Phenytoin bei Epilepsien mit generalisierten Anfällen).

Therapie der Wahl bei den Epilepsien mit generalisierten Anfällen ist für alle Altersgruppen Valproat, wobei vor allem im Jugendlichenalter im Hinblick auf Nebenwirkungen (z.B. Appetitsteigerung) oder bei Überlegungen hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft heute das Lamotrigin eine Alternative darstellt. Die Erfolgsquote, d.h. das Erreichen von Anfallsfreiheit, ist abhängig vom Epilepsiesyndrom. Je jünger ein Kind bei Epilepsiebeginn und je komplexer die Epilepsie ist, desto schwerer ist Anfallsfreiheit zu erreichen.

Werden die Patienten unter einer Valproat-Monotherapie nicht anfallsfrei, sind im Säuglings- und Kleinkindalter bei großen Anfällen Brom, Lamotrigin und Phenobarbital, bei kleinen Anfällen Ethosuximid, Lamotrigin und Mesuximid Mittel der 2. Wahl. Bei Jugendlichen ist Lamotrigin für alle Formen generalisierter Epilepsien einzusetzen.

Bei den Epilepsien mit symptomatischen oder kryptogenen Anfällen, ob einfach, komplex oder mit sekundärer Generalisation, ist Carbamazepin das Medikament der Wahl, sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch wegen der guten Verträglichkeit. Verschiedene Studien zeigen, daß mit diesem Medikament in 30 bis 70 % Anfallsfreiheit zu erzielen ist. Die erheblichen Differenzen in der Wirksamkeit beruhen darauf, daß die Ätiologie der symptomatischen Epilepsien sehr unterschiedlich und vielfältig ist. Bei jungen Kindern und bei Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer notwendigen Kombinationsbehandlung schon frühzeitig erkennbar ist, bevorzugen wir heute Oxcarbazepin, weil dieses Medikament insgesamt besser verträglich ist und höher dosiert werden kann. Wird ein Patient unter Carbamazepin nicht anfallsfrei, setzen wir immer auf Oxcarbazepin um und kombinieren dieses Medikament dann - nach vorheriger Ausdosierung - mit Valproat. Bereits zu diesem Zeitpunkt sollten Überlegungen angestellt und ggf. entsprechende Untersuchungen initiiert werden mit der Frage, ob für das Kind ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Betracht kommt. Bei nicht erreichter Anfallsfreiheit unter der Kombinationsbehandlung mit Oxcarbazepin/Valproat wird von uns das Oxcarbazepin gegen Lamotrigin ausgetauscht.

Bei den idiopathischen fokalen Epilepsien (sog. „benignen“ Partialepilepsien) ist nicht nur Anfallsfreiheit, sondern auch eine Besserung, möglichst eine Sanierung des EEGs das Ziel der Therapie, um die mit den EEG-Veränderungen häufig einhergehenden kognitiven und mentalen Defekte - wenn möglich - zu verhindern oder zumindest zu begrenzen. Medikament der Wahl ist heute Sultiam, wobei man wissen muß, daß die Wirkung auf das EEG bei etwa 40 % der Patienten im Verlaufe von 3 bis 9 Monaten erheblich nachläßt (Toleranzeffekt). Mittel der zweiten Wahl sind Valproat und Clobazam, Carbamazepin führt bei diesen Epilepsieformen nicht selten zu einer erheblichen Verschlechterung der Anfallssituation und des EEGs. Insgesamt sind die Therapieerfolge vor allem bei Kindern mit erheblichen EEG-Veränderungen zum Teil noch wenig befriedigend.

Beim WEST-Syndrom verabreichen wir für drei Tage Vitamin B6 in hoher Dosis (100 bis 200 mg/kg). Wenn innerhalb dieser Zeit kein Effekt eintritt, erhält das Kind ab 4. Tag Sultiam (10 mg/kg). Hierzu sei betont, daß für dieses Vorgehen keine wissenschaftlich gesicherten Daten vorliegen. Wir wissen jedoch, daß beide Medikamente in Einzelfällen wirksam sind; da diese beiden Schritte innerhalb von 10 Tagen eine Aussage über deren Wirksamkeit erlauben - in dieser Zeit können die zur Ätiologie und im Hinblick auf eine eventuell notwendige Valproat-Behandlung notwendigen Untersuchungen erfolgen - erscheint uns ein solches Vorgehen erlaubt, bevor eine ACTH- bzw. alternativ Valproat-Behandlung initiiert wird. Die Gabe von Vigabatrin wird zwar schon frühzeitig mit den Eltern diskutiert, von uns aber wegen der bekannten Gesichtsfeldausfälle - inzwischen liegen auch für Kinder und Jugendliche entsprechende Daten vor, die zahlenmäßig denen bei Erwachsenen entsprechen - nicht mehr zu einem frühen Zeitpunkt empfohlen.

V 81 Die Behandlung therapieschwieriger Epilepsien im Kindesalter

Ulrich Brandl
Univ.-Kinderklinik Jena, Abteilung für Neuropädiatrie

Schwierig therapierbare Epilepsien kommen vorwiegend durch zwei verschiedene Bedingungen zu Stande:

1. Epileptische Syndrome mit ungünstiger Therapieprognose, wie z.B. Lennox-Gastaut-Syndrome, ausgedehnte hemispherielle Dysplasien, primäre Grand mal - Epilepsien des Kleinkindesalters.
2. Epileptische Syndrome mit an sich günstiger Therapieprognose, die lange Anamnese inadäquater Behandlungsversuche schwer therapierbar wurden. Auch bei adäquater Therapie spricht selbst bei Epilepsien mit sehr guter Prognose ein geringer Prozentsatz der Patienten nicht auf Standardtherapien an.

Bei der erstgenannten Gruppe stellt sich die Therapie meist von Anfang an schwierig dar. Einige Syndrome sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nur auf ein sehr beschränktes Spektrum an Antiepileptika ansprechen, andere durch einen progressiven Verlauf, der eine über längere Zeit stabile Anfallskontrolle nicht ermöglicht. Ich möchte beispielhaft auf einige generalisierte und fokale epileptische Syndrome eingehen.

Generalisierte epileptische Syndrome mit ungünstiger Therapieprognose

Frühkindliche Grand mal - Epilepsie

Die frühkindliche Grand Mal Epilepsie beginnt meist im ersten Lebensjahr mit febrilen Grand Mal Anfällen, zu denen nach kurzer Zeit afebrile Anfälle hinzutreten. Besonders bei frühem Beginn können die Anfälle seitenbetont im Sinne eines alternierenden Hemi-Grand-Mal auftreten. Oft treten Absencen oder myoklonische Anfälle hinzu, die syndromale Abgrenzung zur „Severe Myoclonic Epilepsy“ ist unscharf. Das Intervall-EEG zeigt meist keine Spitzen, sondern vorwiegend persistierende Thetarhythmen.

Dieses Syndrom ist schwierig therapierbar, weil ein großer Teil der Standardantiepileptika hier unwirksam ist. Als Mittel der ersten Wahl ist Valproat anzusehen, bei Versagen kommt Bromid oder mit geringerer Erfolgsquote Phenobarbital in Frage. Bei myoklonischen Anfällen und Absencen sind auch Succinimide zu erwägen. Mit diesen Therapieregimes werden etwa 2/3 der Patienten anfallsfrei, beim Rest der Patienten ist mit den verbleibenden „alten“ Antiepileptika praktisch kein Erfolg zu erzielen. Von den neueren Antiepileptika gibt es kleinere publizierte Serien, bei denen Topiramamat erfolgreich eingesetzt werden konnte. Bei Kleinkindern ist hier eine durch die erhöhte Clearance bedingte hohe Dosierung erforderlich. Für andere neue Antiepileptika gibt es kaum verfügbare Daten.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist durch das Auftreten generalisierter tonischer Anfälle, atypischer Absencen, ein EEG-Muster mit 1.5-2.5/s Slow Spike-Wave Paroxysmen (und „tonische Muster“) sowie einer mentalen Retardierung gekennzeichnet. Es tritt in etwa 40% der Fälle im 3.-5. Lebensjahr aus voller Gesundheit heraus auf, häufig gehen Patienten von einem West-Syndrom in ein Lennox-Gastaut-Syndrom über. Die syndromale Abgrenzung zu fokalen Epilepsien mit sekundärer bilateraler Synchronie und der atypischen idiopathischen Partialepilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) ist teilweise schwierig und der Literatur, auch in neueren Therapiestudien, häufig nicht exakt durchgeführt (oder aus den Veröffentlichungen nicht nachzuvollziehen).

Die Anfallsfrequenz schwankt episodisch, zeitweise kommt es zu einer ausgeprägten Statusneigung. Auch wenn oft eine Zeitlang Anfallsfreiheit erzielt werden kann, zeigen Langzeituntersuchungen eine Persistenz der Anfälle in mehr als 75% -90% der Fälle. Auch hier empfiehlt sich Valproat als Ersttherapie auf evidenz-basierten Empfehlungen, es gibt keine harten Daten zur Wirksamkeit in Studien. Barbiturate können wirksam sein, führen aber häufig zu einer erheblichen Verschlechterung der ohnehin eingeschränkten kognitiven Funktionen. Phenytoin hat oft einen günstigen Effekt auf Grand Mal und tonische Anfälle, kann aber Absencen provozieren. Ähnliche Beobachtungen werden für Carbamazepin berichtet. Von den neueren Antiepileptika haben sich Felbamamat, Lamotrigin und Topiramamat in Studien als wirksam erwiesen, wobei die beiden letztgenannten Substanzen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Ebenfalls wirksam sind besonders bei Absencen Etho- und Mesuximid, bei myoklonischen Anfällen auch Zonisamid und Levetiracetam. Zurückhaltend ist wegen der häufigen Toleranzentwicklung, des schwierigen Absetzens und kognitiver Nebenwirkungen mit Benzodiazepinen umzugehen. Behandlungsversuchen mit neuen Antiepileptika ist hier der Vorzug zu geben.

Wichtig ist bei dieser Gruppe von Patienten die Verträglichkeit der Therapien im Auge zu behalten und angesichts der großen Zahl verschiedener Anfallsformen die Zahl der kombinierten Medikamente klein zu halten. Bei Versagen medikamentöser Therapien sind beim Lennox-Gastaut-Syndrom auch eine ketogene Diät oder der Einsatz einer Vagusnervstimulation zu erwägen. ACTH sollte man wegen seiner Risiken und des meist nur temporären Erfolges sehr zurückhaltend betrachten.

Fokale epileptische Syndrome mit ungünstiger Therapieprognose

Die Empfehlungen für das Vorgehen bei fokalen epileptischen Syndromen unterscheiden sich von generalisierten Epilepsien vor allem dadurch, daß hier oft epilepsiechirurgische Behandlungsmöglichkeiten mit kurativer Wirkung zur Verfügung stehen. Daher ist bei therapieschwierigen fokalen Epilepsien eine sorgfältige und frühzeitige Abschätzung der konservativen und chirurgischen Prognose wichtig. Im Rahmen dieses Vortrages können wieder nur einige beispielhafte Krankheitsbilder diskutiert werden.

Atypische idiopathische fokale Epilepsie

Die atypische idiopathische fokale Epilepsie des Kindesalters (Pseudo-Lennox-Syndrom) kennzeichnet sich durch das Auftreten *generalisierter* Anfälle, die oft die fokale Genese schwierig erkennen lassen. Ähnlich wie beim Lennox-Gastaut-Syndrom kommt es zu Sturzanfällen (hier *atonisch*, beim LGS *tonisch*) und atypischen Absencen. Fokale Anfälle, häufig in Form von Versivianfällen können bestehen. Im EEG findet man teilweise Herdbefunde wie bei einer Rolando-Epilepsie, oft nach okzipital verlagert. Generalisierte Sharp-and Slow-Waves können die elektrophysiologische Diagnose erschweren. Im Schlaf kommt es meist zu einer massiven Zunahme der Sharp-Wave bzw. Sharp-and-Slow-Wave-Aktivität. Diese Epilepsie kommt familiär mit anderen idiopathischen fokalen Epilepsien des Kindesalters vergesellschaftet vor. Kognitive und sprachliche Defizite sind im Frühstadium meist reversibel, bei längerem Bestehen der Erkrankung verschlechtert sich die kognitive Prognose.

Therapeutisch ist diese Epilepsie schwieriger zu beeinflussen als eine Rolando-Epilepsie, obwohl mit den gleichen Wirkstoffen behandelt werden kann. An erster Stelle sollte Sultiam versucht werden. Häufig kommt es hierbei zu einer Toleranzentwicklung. Valproat und Clobazam zeigen hier ebenfalls gute Wirkungen, häufig wird bei Versagen von Sultiam die Kombination mit Clobazam empfohlen. Auch in Monotherapie kann Clobazam eingesetzt werden. Eine Toleranzentwicklung tritt hier nach eigenen Erfahrungen häufig ein. Succinimide können ebenfalls wirksam sein. Carbamazepin führt oft zu einer massiven Verschlechterung und sollte als kontraindiziert angesehen werden.

Von den neueren Antiepileptika sind negative Resultate für Vigabatrin, Gabapentin und Lamotrigin berichtet worden. Topiramat und Levetiracetam sind einen Versuch wert, wenn die obengenannten Therapien nicht wirksam sind. Eine hoch wirksame Therapieoption sind Steroide, wobei es auch gute Behandlungsergebnisse mit einer wesentlich verträglicheren pulsatilen (3-5Tage/Monat) Anwendung gibt. Leider fehlen hierzu harte Studiendaten.

Fokale Epilepsien bei Sturge-Weber-Syndrom

Fokale Epilepsien werden häufig bei Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom beobachtet. Beim Sturge-Weber-Syndrom sind einfache und fokale Anfälle häufig, komplex fokale Anfälle sind meist von einer Versivbewegung eingeleitet, der ein Bewußtseinsverlust folgt. Sekundäre Generalisierung und konvulsive Sten sind nicht ungewöhnlich. Es gibt Hinweise, daß die mentale Entwicklungsprognose erheblich durch das Auftreten von Anfällen beeinträchtigt wird. Nur in weniger als 20% der Patienten wird Anfallsfreiheit durch Pharmakotherapie erreicht, meist mit Carbamazepin oder Valproat. Erfolgreiche Versuche mit anderen Antiepileptika, wie Vigabatrin und Topiramat sind beschrieben. Wegen der Einseitigkeit der Veränderungen und guter chirurgischer Behandlungsergebnisse auf der einen und der häufigen progressiven mentalen Verschlechterung auf der anderen Seite sollten pharmakotherapeutische Behandlungsversuche hier begrenzt werden.

Fokale Epilepsien bei kortikalen Dysplasien

Bei umschriebenen kortikalen Dysplasien sind oft günstige Ergebnisse mit einer Pharmakotherapie zu erzielen, daher ist der Nachweis einer Dysplasie keine zwingende Indikation zur chirurgischen Behandlung. Andererseits ist die chirurgische Behandlungsprognose bei zugrundeliegenden morphologischen Veränderungen oft besser als bei Patienten ohne morphologisches Korrelat. Große hemispherielle Dysplasien (z.B.: Hemimegalencephalien) haben eine schlechte Prognose für eine Pharmakotherapie, hier sollte frühzeitig eine chirurgische Behandlung erwogen werden.

Als Mittel erster Wahl sollten auch hier Carbamazepin und Valproat erwogen werden. In den ersten Lebensmonaten kann durch schlechte Resorptionsverhältnisse eine sehr hohe Dosis (> 40mg/Kg) Carbamazepin zur Erzielung wirksamer Spiegel erforderlich sein. Barbiturate sind im ersten Lebenshalbjahr einfacher zu handhaben und werden daher meist in dieser Altersgruppe bevorzugt. Wird keine Anfallsfreiheit erreicht, sollten zunächst Sultiam, Lamotrigin und Topiramat in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich sollte bei dieser Patientengruppe spätestens bei Fehlschlagen des 5. Therapieversuchs eine chirurgische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Therapieschwierige Epilepsien durch inadäquate Behandlung

Leider sind außer den primär schwer behandelbaren Syndromen häufig eine Fehleinschätzung des Krankheitsbildes oder Behandlungsfehler Ursache der therapeutischen Probleme. Insbesondere bei längeren Anamnesen „entdifferenzieren“ Epilepsien – es kommt zum Hinzutreten nicht syndromtypischer Anfälle, die eine genaue Klassifikation der Erkrankung zunehmend erschweren.

Häufige Behandlungsfehler sind:

- Nicht zutreffende Syndromklassifikation (z.B. atypische idiopathische Partialepilepsien, unscharfe Abgrenzung fokaler und generalisierter Epilepsien)
- Zu niedrig dosierte Therapie und zu rascher Wechsel der Therapie
- Kombination zu vieler – nicht ausreichend dosierter Medikamente
- Interaktionen bei Kombinationstherapien
- Zu früher Einsatz von Kombinationstherapien

Schlüssel zum Erfolg bei Zuweisung von Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie ist daher oft nicht der Einsatz eines neuen Medikamentes, sondern die Reduktion der Zahl der verabreichten Medikamente und eine Korrektur der Dosierung.

Es empfiehlt sich daher folgendes Vorgehen:

1. Syndromale Zuordnung klären. Dies gelingt meist mit einer genauen Anamnese, insbesondere der Anfallsituation beim Erkrankungsbeginn. Bei längerer Anamnesedauer wird dies natürlich immer unexakter. Oft helfen EEGs, die vor Behandlungsbeginn abgeleitet wurden und eine hochauflösende Bildgebung, die Diagnose zu klären.
2. Möglichst genaue Anamnese, welche Änderung der Medikation zu einer Besserung geführt hat und weshalb Medikamente wieder abgesetzt wurden. Wenn möglich, maximale Dosierung erfragen.
3. Absetzen von Medikamenten, die anamnestisch nur wenig Wirkung zeigten. Bei Nachweis einer syndromalen Fehleinschätzung eventuell völliger Neubeginn mit 1. Wahl Medikament in Monotherapie.
4. Ausdosieren der 1. Wahl Medikamente bis zur Anfallsfreiheit oder dem Auftreten klinischer Nebenwirkungen. Bei entsprechender Anamnese des bestwirksamen Medikaments in der Vorgeschichte, sofern nicht eindeutig eine Toleranzentwicklung oder Unverträglichkeit nachgewiesen wurde.
5. Erst dann kommt der Einsatz neuer Medikamente in Frage, die mit dem bestwirksamen Medikament kombiniert werden.
6. Bei Vorliegen vieler verschiedener Anfallstypen gleichzeitig versuchen, möglichst breitbandig wirksame Antiepileptika einsetzen (z.B.: Valproat, Lamotrigin, Topiramate), nicht Wirkstoff 1 gegen Anfallstyp A, Wirkstoff 2 gegen Anfallstyp B u.s.w. Damit gelingt es u.U., die Zahl der Medikamente und dadurch bedingte Interaktionen geringer zu halten.

Diese sechs Vorschläge sind natürlich kein Patentrezept, andererseits werden an unserer Einrichtung noch immer mehr Therapieerfolge durch Reduktion der Anzahl von Medikamenten und Ausdosieren von Standardtherapien erzielt, als durch den Einsatz neuer Wirkstoffe.

ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE : II. Therapie

V82 Aktuelle Konzepte der motorischen Entwicklung und der motorischen Kontrolle

Dieter Karch

Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie Kinderzentrum Maulbronn gem GmbH, Maulbronn

Neue Erkenntnisse der Neurophysiologie, Entwicklungspsychologie und Entwicklungsneurologie haben frühere Vorstellungen über die psychomotorische Entwicklung im Kindesalter revolutioniert. Es wurden eine Reihe von Modellvorstellungen entwickelt. Ein schlüssiges Gesamtkonzept entstand dadurch zwar nicht, aber sowohl das diagnostische als auch das therapeutische Vorgehen haben sich damit wesentlich geändert.

Das Einführungsreferat zu dem Seminar über die Behandlung von Entwicklungsstörungen stellt die unterschiedlichen Modelle vor; ihre klinische Bedeutung wird diskutiert. Das Verlassen der historischen Hypothesen hat die Möglichkeit eröffnet, wesentlich pragmatischer zu denken, und es führt zu sehr individuellen Vorgehensweisen bei der Behandlung. Ein "aufgabenorientiertes" Vorgehen, bei dem u.a. motorische Lernprozesse angeregt werden und möglichst eigenständige Lösungswege gefunden werden sollen und können, ist den heutigen Vorstellungen wesentlich angemessener. Es erlaubt auch, die Behandlung unter Einbeziehung persönlicher, familiärer und psychosozialer Bedingungsfaktoren zu planen.

Berücksichtigt man zusätzlich Kriterien der "evidenzbasierten Medizin" sowie die ökonomischen Zwänge, wird es immer aufwendiger die bestmögliche Behandlung und Förderung für entwicklungsgestörte Kinder zu finden. Das Seminar soll hierzu Anregungen geben und Lösungsansätze vermitteln.

V83 Indikation zur Behandlung von zerebralen Bewegungsstörungen und Evaluations-Ergebnisse

Harald Bode

Universitäts- Kinderklinik Ulm, Sozialpädiatrisches Zentrum und Kinderneurologie

Die Behandlung zerebraler Bewegungsstörungen findet in einem komplexen Spannungsfeld zwischen Empirie und Wissenschaft statt. Nosologisch einheitliche Patientengruppen sind wegen individueller Faktoren (Alter, Begleitprobleme, Ressourcen, familiär-sozialer Kontext etc.) schwer realisierbar. Die Therapien sind individualisiert und richten sich meist mehrdimensional an Kind (physiotherapeutische Verfahren, Hilfsmittel, Pharmaka, Operationen), sein Lebensumfeld und die Bezugspersonen. Dies macht eine Bewertung von Therapieeffekten in Wissenschaft und Praxis schwierig und erklärt z.T. die überwiegend negativen Ergebnisse von Metaanalysen zum Effekt von Physiotherapie (Tirosh 89, Turnbull 93) und psychomotorischer Therapie (Kavale 83, Sugden 98).

Erst in den letzten Jahren sind valide Verfahren zur mehrdimensionalen Bewertung von Therapieeffekten entstanden. Damit sind Effekte von auf spezifische Ziele hin gerichteten Therapien bei Zerebralpareesen, motorischer Ungeschicklichkeit und mundmotorischen Störungen nachgewiesen worden (Mayo 91, Shoemaker 94, Simsh 96, Gesel 96, Bower 96).

Eine prophylaktische Physiotherapie ist z.Zt. nicht sinnvoll (Weindling 96).

Elternberatung und motorische Aktivierung des Kindes im Alltag sind für eine positive Entwicklung von besonderer Bedeutung.

Die Indikation zur Behandlung von zerebralen Bewegungsstörungen und die Auswahl geeigneter Methoden muß individuell erfolgen und regelmäßig überprüft werden. Der Therapieerfolg sollte besonders an für das Kind und die Familie relevanten Zielen (Mobilität, Partizipation, Lebensqualität) gemessen werden.

V84 Indikation zur Behandlung von umschriebenen Entwicklungsstörungen und Evaluationsergebnisse

Hans Michael Straßburg

Univ.-Kinderklinik und Frühdiagnosezentrum Würzburg

Unter „umschriebenen Entwicklungsstörungen“ (UES) werden signifikant verminderte Fähigkeiten in spezifischen Entwicklungsbereichen bei normaler Gesamtintelligenz verstanden. Da sie von allen Formen einer mental-kognitiven Entwicklungsstörung, verschiedenen Ausprägungen einer ICP,

neuromuskulären Erkrankungen, Wahrnehmungsstörungen und anderen definierten neurologischen Erkrankungen abgegrenzt werden müssen, ist eine differenzierte neuropädiatrische und psychologische Diagnostik unabdingbar. Die häufigsten Untergruppen sind verschiedene Formen der expressiven und rezeptiven Sprachentwicklungsstörung, die Schreib-Lese-Störung, sensomotorische Koordinationsstörungen, die Dyskalkulie u.v.m. Die Prävalenz bezogen auf alle Kinder wird mit ca. 10% angegeben, die Genese ist polyätiologisch mit einem wesentlichen Anteil im Bereich der genetischen Disposition.

Unstrittig bei der Behandlung von Kindern mit UES ist

1. eine Optimierung der medizinischen Betreuung (Wahrnehmung, Epilepsie, Ernährung usw.),
2. eine psychosoziale und ökonomische Stabilität nicht nur in den ersten Lebensjahren,
3. eine Akzeptanz von Defiziten,
4. die Förderung von Selbständigkeit und Motivation sowie
5. die Definition konkret erreichbarer Nahziele.

Diese Therapieansätze lassen sich am besten in einem interdisziplinären Frühförderkonzept realisieren, der Zeitpunkt für den Beginn therapeutischer Maßnahmen kann nur individuell bestimmt werden.

Die besten Evaluationsergebnisse können heute bei Kindern mit überwiegend expressiver Sprachentwicklungsstörung nachgewiesen werden. Mit Hilfe einer konsequenten Förderung der phonologischen Bewußtheit bei sprachauffälligen Kindern im Kindergartenalter konnte eine signifikante Reduktion von statistisch zu erwartenden Schreib-Lese-Störungen erreicht werden. Unverändert besteht ein großer Bedarf an differenzierter Diagnostik, interdisziplinärer Forschung und Öffentlichkeitsarbeit, um eine Verbesserung der Situation von Kindern mit umschriebenen Entwicklungsstörungen zu erreichen. Hierbei ist eine mehrachsige Diagnoseverschlüsselung unabdingbar.

V85 Sensorische Integrationstherapie nach Jean Ayres

Dieter Karch

Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie Kinderzentrum Maulbronn gemGmbH, Maulbronn

Die Sensorische Integrationstherapie nach Jean Ayres wird in den letzten 10 Jahren immer häufiger als Therapieverfahren bei entwicklungsstörungen, lernstörungen und verhaltensstörungen Kindern eingesetzt.

Im Mittelpunkt steht die Behandlung von sog. neurophysiologischen Dysfunktionen, die zu definierten Störungsbildern führen sollen, wie z.B. Störung der postural-okulären Bewegungen, Störung der somatosensorischen Verarbeitung und Störung der sensorischen Modulation. Es wird angenommen, daß vor allem Defizite in der Wahrnehmung und Verarbeitung (sensorische Integration) vestibulärer, propriozeptiver und taktiler Informationen bestehen würden.

Es wurde ein spezifisches Untersuchungssystem entwickelt, die sensorischen Integrations- und Praxietests (SIPT), bei dem mittels 17 Testverfahren die zugrundeliegenden Dysfunktionen erkannt werden sollen. Bei Anwendung dieser Testbatterie und einer gezielten Verhaltensbeobachtung soll es gelingen, die Indikation für die Behandlung und die Art des Vorgehens festzulegen. Die Behandlung richtet sich vorwiegend auf die Verbesserung der Wahrnehmungsfertigkeiten in den genannten Bereichen, um die Voraussetzung für eine normale psychomotorische Entwicklung zu schaffen.

Die theoretischen Grundlagen der Behandlungsmethode sollen kritisch dargestellt und die Möglichkeiten und Grenzen der Sensorischen Integrationstherapie aufgezeigt werden. Das Konzept von Jean Ayres beruht auf den historisch verstehbaren Annahmen einer vorwiegend hierarchisch strukturierten sensomotorischen und psychomotorischen Entwicklung des Kindes, entsprechend der Reifung des zentralen und peripheren Nervensystems. Inzwischen erfolgte eine Modernisierung des Konzeptes, dennoch blieben wesentliche Hypothesen unverändert bestehen, so daß vielfach auch die Therapie nach den früheren Vordstellungen von Jean Ayres weitergeführt wird.

POSTER

Poster I: Epilepsien / Antikonvulsiva

P 1 Autosomal dominant vererbte Okzipitallappenepilepsie mit parietookzipitalen spikes, Fotosensibilität und visuellen Verarbeitungsstörungen – ein neues Epilepsiesyndrom?

A. Baumgarten-Walczak, G. v. Ondarza, B.A. Neubauer, U. Stehani
Klinik für Neuropädiatrie, Klinikum an der Universität Kiel und Norddeutsches Epilepsiezentrum, DRK, Raisdorf

Fünf Mitglieder einer Familie über 3 Generationen weisen eine okzipitale Epilepsie mit sehr variablem klinischen Verlauf, aber übereinstimmenden EEG-Merkmalen auf. Die jetzt 12 Jahre alte Indexpatientin hat eine prozeßhafte Epilepsie mit dementiellem Abbau und eine komplexe visuelle Verarbeitungsstörung mit unvollständiger visueller Agnosie, Simultanagnosie und optischer Ataxie. Letztgenannte Symptome sind als Balint - Syndrom bei biparietalen Hirnschädigungen beschrieben. Die anderen betroffenen Familienmitglieder haben generalisierte tonisch-klonische, komplex und einfach fokale und photogen ausgelöste Krampfanfälle. Außerdem bestehen ophthalmologisch nicht erklärbare Sehprobleme. Alle Betroffenen zeigen parietookzipitale spikes und spike-waves im Ruhe-EEG sowie okzipitale spikes bei Fotostimulation mit Einzelblitzen. Mit umfangreicher laborchemischer, bioptischer und bildgebender Diagnostik wurden übergeordnete Erkrankungen und intrakranielle Läsionen weitgehend ausgeschlossen.

Aufgrund der EEG-Befunde ist dieses hereditäre Epilepsiesyndrom am ehesten der Gruppe der idiopathischen Okzipitallappenepilepsien, aber keiner der bisher beschriebenen Formen zuzuordnen.

P 2 Epilepsie und ZNS-Veränderungen als einzige Symptome einer Tuberösen Sklerose bei eineiigen Zwillingen

S. Leiz, K. Rüdiger*, A. Häßler, G. v. Czettritz, P. Emmrich
Kinderklinik und Poliklinik der TU München; *Institut für Diagnostische Radiologie, Städt. Krankenhaus München-Schwabing

Die Klinik der Tuberösen Sklerose ist durch eine ausgeprägte Vielfalt gekennzeichnet. Hypomelanotische Flecken und faziale Angiofibrome finden sich jedoch bei mehr als 90% der pubertären Patienten. Renale Angiomyolipome lassen sich in diesem Alter in 70-75% der Fälle nachweisen, retinale Astrozytome in 50%.

Wir berichten über eineiige Zwillinge (monochorial-diamniale Plazenta), zwei 13 Jahre alte Jungen, die im Alter von 10 bzw. 13 Jahren mit komplex-fokalen Krampfanfällen auffielen. Die Kernspintomographie zeigte in beiden Fällen einen ähnlichen Befund: zumindest zwei typische corticale Tubera, daneben millimetergroße subependymale Noduli und mehrere Marklagerveränderungen. Hautbefund, Nierenultra-schall, Echokardiographie und ophthalmologisches Konsil ergaben jeweils keinen Hinweis für einen weiteren Organbefall. Beide Patienten besuchen das Gymnasium. Nach den Kriterien der Tuberösen Sklerose Konsensuskonferenz von 1998 ist bei Vorliegen von zwei Hauptkriterien die Diagnose gesichert. Als solche gelten hier die corticalen Tubera sowie die subependymalen Noduli. Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung steht aus.

Die Tuberöse Sklerose unterliegt einem autosomal-dominanten Erbgang. Mit 60-70% besteht allerdings eine hohe Rate an Neumutationen. Da bei den Eltern bislang weder Symptome noch morphologische Veränderungen bekannt sind, wird wahrscheinlich auch bei den beiden Jungen eine Neumutation vorliegen. Die Möglichkeit eines Keimzellmosaiks liegt bei 2-3%. Bemerkenswert ist der nahezu identische Phänotyp, obwohl es sich nach der „Zweitrefftheorie“ bei der Mutation des zweiten Allels um eine somatische Mutation handelt.

P 3 Prächirurgische Epilepsiediagnostik bei einem Patienten mit fokalen Anfällen nach Epilepsie mit BNS-Anfällen

C. Bußmann, Th. Bast, F. Ebinger, D. Rating
Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Universitätskinderklinik Heidelberg

Einleitung: Die Entwicklung der vergangenen Jahre zeigt, daß bei Patienten mit einer Epilepsie mit BNS-Anfällen auch eine fokale Hirnläsion ursächlich zugrunde liegen kann. Wird diese Läsion epilepsiechirurgisch entfernt, könnte eine Unterbrechung der Epilepsie und Anfallsfreiheit erzielt werden. Ein frühzeitiger Zeitpunkt der Operation bietet somit die Chance, das Risiko einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung und späterer Behinderung zu reduzieren.

Fallbeispiel: Wir stellen einen jetzt 9jährigen Patienten vor, bei dem erstmals in der 6. Lebenswoche und erneut im 7 Lebensmonat ein Anfall bei Fieber auftrat. In der Folge entwickelte sich eine Epilepsie mit BNS-Anfällen und eine Hemiparese rechts. Die Meilensteine der Entwicklung wurden verzögert erreicht. Die Behandlung der Epilepsie erfolgte zunächst mit Vitamin B6 und Fortecortin. Dies führte lediglich zu einer Anfallsreduktion. Im zweiten Lebensjahr kam es zur Manifestation von klonischen Anfällen rechts und komplex fokalen Anfällen. Die Therapie wurde mit Phenobarbital, Clonazepam, Vigabatrin, Ethosuximid und Valproat in Kombinationstherapien durchgeführt. Bleibende Anfallsfreiheit konnte nicht erzielt werden, der Patient ist geistig behindert. Im Rahmen einer prächirurgischen Diagnostik wurde nun ein Video-EEG-Monitoring durchgeführt, das eine epileptogene Zone links occipital nahelegte. Die MRT zeigte in dieser Region eine links parieto-occipitale Oligyrie. Desweiteren stellte sich in einer interiktalen FGP-PET-Untersuchung ein Hypometabolismus links parieto-occipital dar. Auch die Quellenlokalisierung interiktaler Spikes im MEG deckte sich mit diesen Lokalisationsbefunden. Diskussion: Aufgrund der übereinstimmenden lokalisatorischen Befunde ist der Patient für einen epilepsiechirurgischen Eingriff vorgesehen. Die aktuellen Daten der funktionellen und anatomischen Bildgebung legen nahe, daß die bestehende Hirnläsion bereits die Epilepsie mit BNS-Anfällen im ersten Lebensjahr verursacht haben dürfte. Eine frühzeitigere Resektion hätte möglicherweise zu einem besseren Outcome des Patienten geführt. Der Fall unterstreicht die dringende Notwendigkeit, auch bei Epilepsien mit BNS-Anfällen das mögliche Vorliegen einer umschriebenen Hirnpathologie zu diskutieren, die eine epilepsiechirurgische Diagnostik sinnvoll machen würde.

P 4 Anfallsoutcome nach Epilepsiechirurgie bei Kindern mit fokaler kortikaler Dysplasie

S. Kloss, I. Tuxhorn, B. Kruse, H. Pannek, R. Lahl, T. Pieper*, H. Holthausen*
Epilepsiezentrum Bethel, Klinik Mara, Bielefeld, *jetzt Behandlungszentrum Vogtareuth

Ziel der Untersuchung: Erfassung des Anfallsoutcome nach Epilepsiechirurgie bei Kindern mit medikamentös therapieresistenter Epilepsie und fokaler kortikaler Dysplasie

Patienten/Methodik: Bei 68 Kindern, 6 Monate bis 9 Jahre nach epilepsiechirurgischer Therapie, wurden klinische Daten wie Anfallsbeginn, Epilepsieverlauf, MRI, histologischer Befund und die postoperative Anfallssituation (Anfallsoutcome nach Engel) untersucht. Das Alter bei Anfallsbeginn lag im Mittel bei 7 Monaten (1.Lebenstag-7 Jahre). Alle Patienten hatten präoperativ eine medikamentös therapieresistente Epilepsie, bei 31% der Kinder mit dem klinischen Verlauf einer „catastrophic epilepsy“. Die Lokalisation der Dysplasie war überwiegend extratemporal (posterior, meist multilobär 44%, frontozentral 23%, frontal (nicht zentral) 21%, temporal 12%). Dysplasietytische MR-Befunde wie Dysgyrie und T2-Verlängerung der weissen Substanz fanden sich in 65% bzw. 46%, diskretere MR-Zeichen wie verwaschene Rinden-Mark-Grenze in 50%, kortikale Verdickung in 44%. Das Alter bei Operation lag zwischen 5 Monaten und 17 Jahren, 13 Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 2 Jahre. Bei 34 Patienten erfolgte die Resektion nach Evaluation mit subduralen Plattenelektroden. Histologisch fand sich in 60% eine fokale kortikale Dysplasie ohne Nachweis von Ballonzellen (Typ I), in 40% eine Dysplasie vom Ballonzelltyp (Typ II). Postoperative Komplikationen waren subdurale Hygrome (5) und motorische Verschlechterungen (2).

Ergebnisse: Bis 2 Jahre postoperativ waren 52% der Kinder anfallsfrei (KI.I), 13% fast anfallsfrei (KI.II), 26% gebessert und 9% nicht gebessert (KI.IV). Im Langzeitverlauf, d.h. >3 Jahre nach Op, bei 30 Kindern zeigten sich stabile Ergebnisse (KI.I 55%, KI.II 16%, KI.III 26%, KI.IV 3%). Die komplette Resektion der dysplastischen Läsion korrelierte signifikant mit guter postoperativer Anfallskontrolle (KI.I/II), während sich das Anfallsoutcome bei Patienten mit milder Dysplasie (Typ I) oder Ballonzell-Dysplasie (Typ II) nicht unterschied. Kinder, die bei Operation älter als 6 Jahre alt waren, hatten kein besseres Anfallsoutcome als Kinder, die im Kleinkind- oder Vorschulalter operiert wurden. Zusammenfassung: Bei Kindern mit medikamentös therapieresistenter Epilepsie aufgrund einer

fokalen kortikalen Dysplasie führte ein epilepsiechirurgischer Eingriff in > 60% zu guter Anfallskontrolle (Kl. I/II).

P 5 Therapie einer BNS-Epilepsie mit Hochdosis Immunglobulin und Methylprednisolon

J. Oppermann, B. Weidner (Cottbus)
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Wir berichten über einen 6 Monate alten Jungen. Er wurde nach unauffälliger Schwangerschaft spontan zum Termin geboren, bisher altersgemäße Entwicklung. Im 6. Lebensmonat manifestierte sich die BNS-Epilepsie. Die paraklinischen Befunde und das MRT waren unauffällig.

Die initiale Therapie erfolgte mit Vigabatrin bis 100 mg/kg über zwei Wochen ohne Effekt. Nachfolgend wurde mit Methylprednisolon (30 mg/kg) und Immunglobulin (400 mg/kg) behandelt. Eine klinische Anfallsfreiheit trat zwei Wochen nach dem zweiten Therapieblock ein, im EEG war der Effekt früher sichtbar. Die Therapie wurde nach dem 6. Puls beendet. Das Kind ist über jetzt 3 Monate anfallsfrei und entwickelt sich altersentsprechend.

P 6 Langzeit-ACTH-Therapie bei refraktären Epilepsien jenseits des Säuglingsalters – eine retrospektive Studie

S. Wohlmann, A. Häßler, S. Leiz, J. v. Walter, G. v. Czetztritz, H. Weinmann
Kinderklinik und Poliklinik der TU München

Die ACTH-Therapie bei refraktären Epilepsien steht in letzter Zeit unter starker Kritik. Selbst beim West-Syndrom wird sie vielerorts durch Dexamethason oder die Puls-therapie ersetzt. Bei epileptischen Syndromen jenseits des Säuglingsalters (Lennox-Gastaut-, Pseudo-Lennox-, Landau-Kleffner-Syndrom, ESES, myoklonisch-astatische Epilepsie) kommt sie nur in wenigen Einrichtungen zum Einsatz. Wenn doch eine Entscheidung für eine ACTH-Therapie getroffen wird, erfolgt diese in der Regel als „Kur“ und wird nach etwa 6 Monaten wieder beendet.

Wir berichten über 14 Kinder über einem Jahr, bei denen aufgrund einer refraktären Epilepsie eine Langzeit-ACTH-Therapie durchgeführt wurde. Bei 7 von ihnen lag ein Lennox-Gastaut-Syndrom vor. Alle Kinder erhielten zuvor mehrere „klassische“ Antiepileptika, die jedoch zu keiner dauerhaften Stabilisierung führten. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 5 Jahre. Die Injektionsfrequenz wurde dabei schrittweise reduziert und lag zuletzt bei einer Injektion pro Woche. Bei 9 Kindern konnte eine Anfallsfreiheit erzielt werden, die auch nach Beendigung der ACTH-Therapie anhielt. Bei den anderen 5 Kindern wurde eine deutliche Abnahme der Anfallsfrequenz erreicht. Ein Rezidiv trat in keinem Fall auf. Bei 12 Kindern kam es zu einer behandlungspflichtigen arteriellen Hypertonie, die die häufigste Nebenwirkung darstellte. Die kardialen Veränderungen bildeten sich unter ACTH-Reduktion vollständig zurück. Daneben wurden Gerinnungs- und Elektrolytstörungen, Infektionen und eine Nephrocalcinose/Nephrolithiasis beobachtet.

Auch im Zeitalter der neuen Antiepileptika bleibt die ACTH-Therapie eine Option. Mit der beschriebenen Langzeitgabe scheint die Rezidivneigung gering zu sein. Die z. T. gravierenden Nebenwirkungen müssen über eine Nutzen-Risiko-Analyse mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Nach unseren Erfahrungen trägt ein gut geplantes Management (z. B. Varizellenimpfung vor Therapie) zu einer Verringerung der Nebenwirkungsrate bei.

P 7 Ethosuximid bei idiopathischen fokalen Epilepsien

K. Berz, G. Kluger, H. Holthausen
Behandlungszentrum Vogtareuth, Abt. Neuropädiatrie, Vogtareuth

Hintergrund: Ethosuximid (ESM) gilt als ein Mittel der 1. Wahl zur Behandlung von Absencen. Es gibt nur wenige Berichte, bei denen ESM erfolgreich bei Patienten mit idiopathischen fokalen Epilepsien oder epileptischem negativen Myoklonus (ENM) eingesetzt wurde.

Patienten/ Methodik: Von 1997-2000 behandelten wir 29 Patienten (Alter: 4-11 Jahre) mit idiopathischen fokalen Epilepsien mit ESM als add-on-Therapie, nachdem sich jeweils eine Therapie mit Valproinsäure (VPA), Sultiam (ST) und Clobazam (CLB) als unwirksam erwiesen hatte. Die Patienten hatten folgende Epilepsie-Syndrome: Benigne Epilepsie mit zentro-temporalen Spitzen/ BECT (n=3), Epilepsie mit kontinuierlichen Spitzen und Wellen im Schlaf/ CSWS (n=6), atypische

benigne fokale Epilepsie (n=17), Kombination symptomatische und idiopathische fokale Epilepsie (n=3). Geprüft wurde der Effekt von ESM bezüglich Anfallsfrequenz, epilepsietypischen EEG-Veränderungen und kognitiver Defizite.

Ergebnisse: Bei 7 Patienten (24%) (Alter: 4-9 Jahre) war ESM sofort wirksam mit deutlicher Rückbildung von epilepsietypischen EEG-Veränderungen - sowie Besserung von kognitiven Defiziten. Bei 2 dieser Patienten (mit einer Kombination von symptomatischer und idiopathischer Epilepsie) kam es außerdem zu einer deutlichen Verringerung von Anfällen. Die 5 anderen Patienten (1x mit BECT, 2x mit CSWS, 1x mit atypisch benigner Epilepsie und 1x mit Landau-Kleffner-ähnlichem Syndrom bei M. Down) hatten bereits vor der Therapie mit ESM keine bzw. seltene Anfälle. 10 von 29 Kindern (35%) hatten Nebenwirkungen (Appetitstörung, Verhaltensänderung, u.a.).

Schlußfolgerung: Diese Untersuchung bestätigt die Erfahrung, daß ESM bei einer Untergruppe von therapieschwierigen idiopathischen fokalen Epilepsien wirksam ist. Ein Therapieversuch mit ESM sollte insbesondere vor der Verabreichung von Steroiden bzw. ACTH bedacht werden, außerdem bei Patienten mit ENM.

P 8 Hochdosiertes Diazepam in der Therapie des Landau-Kleffner-Syndroms – Kasuistik

B. Kohl, B. Püst

Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg

Einleitung: Als Medikamente der ersten und zweiten Wahl in der Therapie des Landau - Kleffner - Syndroms (LKS) werden Sultiam, Clobazam, Valproat oder Ethosuximid eingesetzt. Sind diese nicht wirksam, bleiben nur die nebenwirkungsreichen Corticosteroide oder ACTH.

Über Remissionen über mehrere Monate nach kurzer, hochdosierter Diazepamtherapie wird berichtet (1;2). Hierbei wird nach einer rektalen Gabe von 1 mg/kg eine orale Therapie in einer Dosis von 0,5 mg/kg/d über 3 Wochen angeschlossen (2). Wir berichten über unsere Erfahrung mit hochdosierter Diazepamtherapie an einem Patienten.

Falldarstellung: Erster komplex - fokaler Krampfanfall mit 7 Jahren (Spracharrest). Seither Regression der Sprachentwicklung und Verhaltensauffälligkeiten. 4 Monate später 2. Krampfanfall. Im EEG Rolando - Fokus links zentrot temporal. Im 24 - h - LZ - EEG ESES. Unter Sultiam und Clobazam deutliche EEG - Besserung. 13 Monate später Wortfindungsstörungen. Im Schlaf - EEG lange Cluster bitemporaler sharp waves.

Unter anschließender Therapie aus Sultiam und 8 - wöchigem Diazepamzyklus (0,5 mg/kg/d) Normalisierung des LZ - EEG - Befundes, Besserung der Verhaltensauffälligkeiten und sprachliche Fortschritte. Nach Beendigung der Diazepamtherapie erneute Häufung von Clustern aus sharp - waves mit Generalisationstendenz, Wortfindungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Unter 2. Diazepamtherapie über 6 Wochen erneut EEG - Sanierung, Sprach - und Verhaltensnormalisierung. Bei erneutem ESES 3. Diazepamzyklus wenige Wochen später, diesmal nur noch Verringerung der temporalen sharp wave Aktivität, aber weder elektroencephalographisch, noch klinisch Durchbrechen des LKS.

Diskussion: Beim LKS stellt ein hochdosierter Diazepamzyklus eine rasch wirksame Alternative zu ACTH, bzw. Hydrocortison dar. Gelingt hiermit jedoch kein dauerhaftes Durchbrechen des LKS, ist bei wiederholten Gaben ein für Benzodiazepine typischer Gewöhnungseffekt mit nachlassender klinischer Wirksamkeit zu befürchten.

Literatur: (1) Brain & Dev. 1997;19:447 - 451. (2) Brain & Dev. 1995; 17:330 - 333.

P 9 Kognitive Funktionen bei epileptischen Kindern unter Carbamazepintherapie

M. Tzitoridou, Chr. Panteliadis, E. Michaletou, A. Kabas, D. Makavos, E. Kontopoulos

Univ. Kinderklinik, Ippokates Hospital, GR-54642 Thessaloniki

Neuropsychologische Studien bei Kinder unter antiepileptischen Therapie haben ein erhöhtes Risiko für Störungen der kognitiv Funktionen und der Konzentration gezeigt. Insbesondere werden das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Konzentration und die Informationsverarbeitung beeinflusst. Solche Störungen können auch bei schweren Epilepsieformen vorkommen.

Ziel dieser Arbeit ist, mögliche Einwirkungen unter Carbamazepintherapie bei Kinder nach den ersten Anfall, vor einsetzen der Therapie und 10-12 Monate danach zu untersuchen. Die psychometrische Tests zur Erfassung der kognitiv Funktionen waren: a) Crooved Peg board- Perdue Peg boardtest- Gardner and Broman (Ausführung-Händigkeit, optikokinetische Organisation, funktionelle Ausführung und visuell spatial Relation, b) Bender-Santuccitest (optikokinetische Wahrnehmung), c) WISC-III und

persönliches Interview für Aufmerksamkeit und Koordination entsprechend der diagnostischen Kriterien (DSM-IV).

Anhand eines vorher verarbeiteten Protokolls wurden im Zeitraum von Januar 1999-2001, 25 Patienten (13 w.-12 m.) im Alter von 6-14 Jahren mit idiopathischen (focal benignen) und einfach focal Epilepsien studiert. Aus den Kollektiv wurden Kinder mit symptomatischen oder kryptogenen Epilepsie und andere neurologische Erkrankungen ausgeschlossen. Als Kontrolle wurden 20 gesunde, gleichaltrige Kinder aufgenommen. Aus der Familien- und Eigenanamnese keine Auffälligkeiten und die neurologische Untersuchung vor und während der Therapie war o.b. Bei 3/25 Kinder traten Fieberkrämpfe im Alter bis 4 Jahren auf. Die Laborkontrollen waren vor und im Lauf der Studie unauffällig, die Karbamazepinspiegel im Normbereich und die Schädel-MRI o.b. Das EEG war bei allen Fällen entsprechend verändert und bei keinem Fall wurde die Behandlung umgestellt oder ein zweites Medikament zugesetzt. Klinische Nebenwirkungen, wie Exanthem, Müdigkeit, Xerostomie, Tremor, wurden vorübergehend bei 6 Patienten registriert. Anfallsrezitive wurden bei 4 Kinder registriert und bei diesen erfolgte eine Dosiskorrektur. Im Bereich der optikokinetischen Organisation und Ausführung fand sich bei 21/25 Patienten die erwartende Altersentwicklung und bei 4/25 ein stationäres Bild. Der WISC-III Test ergab bei 17/25 Kinder eine Besserung der intellektuellen Fähigkeiten, bei 5/25 einen leichten Abfall und bei 3/25 den erst festgestellten IQ. Insgesamt die Störungsbreite lag plus- minus 5 Punkte. Im Bereich der Konzentration, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung fand sich in beiden Zeitpunkten keine Störung. Zusammenfassend kann man sagen, das keine Störungen der kognitiv Funktionen unter Carbamazepinmonotherapie auftraten.

P 10 Valproinsäure: Therapiealternative bei Frühgeborenen mit therapieresistenten cerebralen Anfallsleiden?

J. Runde, M. Teich, S. König, T. Schaible
Universitätskinderklinik Mannheim

Hintergrund: Valproat (VPA) ist ein sehr potentes Antiepileptikum, wie viele Studien und klinische Erfahrungen zeigen und wird derzeit häufig im Erwachsenen- und Kindesalter eingesetzt. Die Angst vor den bekannten Nebenwirkungen hat den Einsatz bei der Therapie von cerebralen Krampfanfällen im Früh- und Neugeborenenalter bisher limitiert. Es liegen in der Literatur derzeit nur einzelne Veröffentlichungen vor.

Daten: Aufgrund von therapieresistenten cerebralen Anfällen wurden drei Frühgeborene (24. / 25. / 26. SSW, Geburtsgewicht 629g / 760g / 850g) antiepileptisch behandelt. Nachdem der Einsatz der in der Neonatologie gebräuchlichen Antiepileptika (Phenobarbital / Phenytoin, Carbamazepin / Vitamin B6 / Lorazepam / Lidocain / ...) keinen dauerhaften Erfolg zeigten, erfolgte nach Rücksprache mit den Eltern der Einsatz von Valproat.

Hierzu erhielten die Patienten eine initiale Sättigungsdosis von 30mg/kgKG, gefolgt von 20mg/kgKG nach 6 Stunden und 10mg/kgKG nach weiteren 6 Stunden. Die Erhaltungsdosis betrug 30mg/kgKG/d. L-Carnitin wurde mit Beginn der Therapie mit 100mg/kgKG prophylaktisch verabreicht. Bereits nach 1-2 Wochen konnte die Extubation, die zuvor durch die häufigen cerebralen Anfälle verhindert wurde, durchgeführt werden. In der nachfolgenden Zeit aufgrund der guten Anfallskontrolle durch VPA auf eine Monotherapie übergegangen werden.

Nebenwirkungen, wie z.B. Leberfunktionsstörungen, Gerinnungsstörungen, Ammoniakanstieg, konnten unter der Therapie nicht beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Die Behandlung von therapieresistenten cerebralen Krampfanfällen im Neu- und Frühgeborenenalter stellt immer noch ein Problem dar. Der Einsatz von Valproat scheint eine effektive alternative Therapieoption dar. Kontrollierte Studien, insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen im frühen Lebensalter, sind dringend erforderlich.

P 11 Topiramate und Oxcarbazepin in der Neuropädiatrie - Anwendungsprofile neuer Antikonvulsiva

R. Weis, B. Gebhardt, U. Maisch, St. Vlaho, M. Kieslich und HJ Böhles
Pädiatrische Neurologie, Universitätskinderklinik Frankfurt a.M.

Topiramate und Oxcarbazepin sind nun schon seit einiger Zeit für die pädiatrische Altersgruppe zugelassen. Sie stellen aufgrund ihrer antikonvulsiver Wirksamkeit, aber auch wegen ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eine deutliche Bereicherung des medikamentösen Spektrums in der Therapie kindlicher Epilepsien dar. Bislang wurden in Frankfurt 23 Patienten mit

Topiramate und 52 Patienten mit Oxcarbazepin behandelt. Das Alter der Patienten lag dabei zwischen 1 Monat bis 17 Jahre. Eindeutige Schwerpunkte unter den therapierten Epilepsiesyndromen lagen beim Lennox-Gastaut Syndrom und bei Partialepilepsien. Vorgestellt werden sollen aber auch Erfahrungen bei primär generalisierten Epilepsien, myoklonisch-astatische Epilepsien, frühkindlicher schwerer myoklonischer Epilepsie, West-Syndrom, Aicardi-Syndrom u.a.m.

Die Erfahrungen mit dem Einsatz dieser neuen Antikonvulsiva sollen nach Indikation, Epilepsiesyndrom, Altersgruppe, Nebenwirkungsspektrum und vorteil-hafter Komedikation, geordnet vorgestellt werden. Das in Frankfurt praktizierte Vorgehen im Umgang mit diesen Antikonvulsiva soll erläutert und ihr Stellenwert in der Planung einer antikonvulsiven Therapie diskutiert werden.

P 12 Wie gefährlich sind Antiepileptika im unreifen Gehirn?

P. Bittigau, K. Genz, S. von Engelbrechten-Illow, J. Faßbender, C. Ikonomidou
Humboldt-Universität zu Berlin, Charité, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin

Die Therapie infantiler und frühkindlicher Epilepsie-Syndrome stellt eine Herausforderung an Kinderärzte und Neuropädiater dar. Eine Antiepileptika-Exposition des unreifen Gehirns kann die intellektuellen Fähigkeiten einschränken. Andererseits können aber auch epileptische Anfälle, vor allem im Rahmen schwerer frühkindlicher Epilepsiesyndrome, zu permanenten Hirnschäden und Beeinträchtigung cognitiver Funktionen führen. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß das sich entwickelnde Gehirn in der Phase seines schnellsten Hirnwachstums (brain growth spurt period) besonders vulnerabel auf die Beeinflussung seines neuronalen Aktivitätszustandes reagiert. Antiepileptika, die über eine Hemmung des NMDA-Rezeptors, eine Aktivierung des GABA-Rezeptors oder eine Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle wirken, lösen apoptotische Nervenzelluntergänge im infantilen Gehirn der Ratte aus.

Auf der Suche nach antiepileptischen Therapiemöglichkeiten, die keine oder möglichst geringe neurotoxische Nebenwirkungen haben, wurde im Rahmen dieser Studie die proapoptotische Wirkung von ACTH (10-20 U/d), Dexamethason (3-5 mg/kg), Carbamazepin (5-50 mg/kg), Lamotrigin (3-10 mg/kg) und Topiramate (5-20 mg/kg) getestet.

Die Substanzen wurden sieben Tage alten Ratten verabreicht und die Gehirne 24 Stunden später histologisch untersucht. Verglichen mit Benzodiazepinen, Barbituraten, Valproat, Vigabatrin und Phenytoin zeigten die im Rahmen dieser Studie getesteten Antiepileptika keine oder eine deutlich geringere proapoptotische Wirkung im Gehirn bei antikonvulsiv wirksamen Dosierungen. Diese Ergebnisse zeigen, daß einige Antiepileptika keine neurotoxischen Nebenwirkungen im unreifen Gehirn haben.

Poster II: Therapien / Nebenwirkungen

P 13 Enzephalopathie durch Carbamazepin- Falldarstellung

I. Treiss, P. Grün, S. König
Universitätskinderklinik Mannheim

Enzephalopathien durch Carbamazepin sind vereinzelt beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen mit Vigilanzstörungen, Zunahme der Anfalls-häufigkeit, begleitet von einer Allgemeinveränderung mit generalisierter, gruppierter, hochgespannter Theta/Delta-Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG). Die Enzephalopathie tritt zu Beginn einer Therapie bei niedrigen Blutspiegeln auf und läßt sich leicht von den häufigeren Überdosierungserscheinungen unter Carbamazepin abgrenzen. Die Ursache der Enzephalopathie ist bisher unklar. Nach Absetzen von Carbamazepin war die Symptomatik in den wenigen in der Literatur beschriebenen Fällen rasch und komplett reversibel.

Wir berichten über ein 11-jähriges Mädchen, das aufgrund rezidivierender komplex fokaler Anfälle mit Carbamazepin behandelt wurde. Ab dem fünften Therapietag entwickelte die Patientin bei einem im therapeutischen Bereich liegenden Carbamazepinspiegel die Symptomatik einer Enzephalopathie mit typischen EEG-Veränderungen. Nach Absetzen des Carbamazepins bildeten sich die klinischen Symptome als auch die EEG-Veränderungen innerhalb weniger Tage vollständig zurück.

P 14 Topiramat erhöht das Risiko Valproat-assoziierten Komplikationen - 3 Kasuistiken

E. Longin, I. Treiss, M. Teich, St. König
Universitätskinderklinik Mannheim

Die Valproinsäure (VPA) und Topiramat (TPM) sind breit wirksame und hoch-potente wirksame Antiepileptika, die erfolgreich auch in der Kombinationstherapie eingesetzt werden. Drei Patienten werden vorgestellt, bei denen es bei gleichzeitiger Behandlung mit VPA und TPM zu schwerwiegenden VPA-typischen Nebenwirkungen gekommen ist, nachdem zuvor VPA z.T. jahrelang problemlos vertragen worden war. Patient 1: unauffällige SS und Geburt, ätiologisch ungeklärtes Reye-Syndrom mit 4 Monaten. Therapie-refraktäre Epilepsie mit bis zu 100 komplex-fokalen und seltener sekundär generalisierten Anfällen pro Stunde. Im Alter von 3 J. 4 Wo nach Beginn von TPM bei zuvor gutem Effekt auf die Anfallshäufigkeit Apathie, Untertemperatur, Hyperammonämie von 180 µmol/l, beeinträchtigte Gerinnung. Erst wurde Topiramat, dann bei fehlender Besserung auch VPA abgesetzt, anschließend rasche Erholung. Patient 2: FG der 31 Wo, mit 4 Monaten erster tonischer Anfall, in der Folge therapie-refraktäres Lennox-Gastaut-Syndrom mit prolongierten komplex-fokalen, atonischen und Sturzanfällen. Vagus-Stimulator 7/99. Im Alter von 9 J. unter VPA, Felbamat und TPM 3 Monate nach Beginn der TPM-Therapie Hyperammonämie, Apathie, Gerinnungsstörung, Untertemperatur bis 35°C, Haarausfall. TPM wurde abgesetzt, anschließend rasche Besserung. Bei Reexposition nach einigen Wochen wieder Untertemperatur, Apathie, und Hyperammonämie, auch bei minimalen Dosen. Patient 3: FG 35 SSW, Geb. o.B., retardierte Entwicklung. Frühkindliche myoklonische Epilepsie, dann Sturz- und Grand Mal-Anfälle im Sinne eines Lennox-Gastaut-Syndroms. Bis über 60 Myoklonien und über 15 Sturzanfälle/Tag. Ab 17 Monaten Kombinationstherapie mit VPA und TPM, nach 4 Wochen GOT 409 U/l und GPT 171 U/l. Klinisch Appetitverlust, Apathie, Gerinnungsfaktoren erniedrigt. Reversibel nach Absetzen von VPA. Eine vergleichbare Beobachtung bei zwei erwachsenen Patienten, die unter VPA und TPM eine Hyperammonämie und Enzephalopathie entwickelten, wurde vor kurzem von Hamer et al berichtet (Neurology 2000, 54, 230-232). TPM scheint das Auftreten von Symptomen zu begünstigen die als VPA-assoziierte Nebenwirkung bekannt sind und durch TPM alleine nicht ausgelöst werden können.

P 15 Valproat-assoziierte Gerinnungsstörung: Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren

M. Teich¹, C.E. Dempfle², S.A. König¹
1 Universitätskinderklinik Mannheim; 2 1. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Mannheim

Valproat ist seit mehr als 30 Jahren ein wichtiges Antiepileptikum mit guter Anfallskontrolle in zahlreichen Epilepsieformen. Nebenwirkungen sind selten und meist tolerabel. Seit auch Medikamentenspiegel über 100 mg/l bei der Therapie von refraktären Epilepsien gewünscht und toleriert werden, nehmen jedoch Berichte über unterschiedliche Störungen der Hämostase zu (z.B. Thrombozytopenien und -pathien, von Willebrand Syndrom, Hypofibrinogenämie).

Wir berichten über 5 Patienten, die unter hochdosierter Valproattherapie einen Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren entwickelten. 3 Patienten fielen durch vermehrte Blutungsneigung auf (Hämatome, z.T. Suffusionen), 1 Patientin hatte erhebliche Nachblutungen nach einer Adenotonsillektomie und 1 Patient hatte erniedrigte Faktorenaktivitäten im präoperativen Gerinnungsscreening.

Bei allen Patienten konnte mit Reduktion/Absetzen von Valproat und additiver oraler Vitamin K-Substitution (Konaktion®) die Faktorenaktivität rasch in Normbereiche angehoben werden. Die Blutungen sistierten, der Patient mit dem pathologischen präoperativen Gerinnungsscreening konnte komplikationslos operiert werden.

Der genaue Pathomechanismus der Interaktion von Valproat mit dem Vitamin K-Stoffwechsel ist noch unklar. Mehrere mögliche Mechanismen werden diskutiert.

Wir empfehlen eine Bestimmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren bei vermehrter Blutungsneigung unter Valproattherapie bzw. präoperativ bei auffälligem Quick-Wert oder PTT.

P 16 Oxcarbazepin - Medikamenteninduzierter Lupus erythematoses - eine mögliche Nebenwirkung

S. Springer , S. Bechthold, A. Jansson, R. Gillessen, C. Mühe, K. Kugler, A. Enders, A. Merckenschlager
 Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU, München

Wir berichten den Fall einer 8-jährigen leicht retardierten Patientin mit rechtsbetonter fokaler Epilepsie, welche zunächst kurz mit Carbamazepin (CBZ), dann mit Oxcarbazepin (OCZ) behandelt wurde. Unter Behandlung mit CBZ wurden am Tag 3 Jucken der Handflächen und ein hypomanischer Stimmungswandel beobachtet und als Nebenwirkung interpretiert, sodaß die Therapie am Tag 4 auf OCZ (bis 18 mg/kg/d) umgestellt wurde. Ein am Tag 88 der Behandlung wegen Ellenbogenschmerzen bestimmter ANA-Titer war mit 1:800 bereits signifikant erhöht und stieg bis maximal 1:15360 am Tag 176, klinisch verbunden mit geringer Gelenkschwellung. Nach Ersatz des OCZ ab Tag 186 durch Valproat (VPA) blieb die Patientin anfalls- und nebenwirkungsfrei. Der ANA-Titer sank innerhalb 56 Tagen nach Absetzen auf derzeit 1:3840 (Tag 206). Alle übrigen Standardlaborparameter lagen innerhalb der Norm. Immunologisch zeigte sich eine geringe Erhöhung der dsDNA bis 12 IU/ml, sowie eine deutliche Erhöhung der Histon-Ak bis 111 IU/ml, rückläufig nach Absetzen, sodaß die Diagnose eines medikamenteninduzierten Lupus erythematoses (LE) gestellt werden konnte. Bei fehlender Komedikation und wegen des Titerverlaufs mit exzessivem Anstieg erst unter Therapie und signifikantem Absinken nach Absetzen muss das OCZ als der Auslöser des LE angesehen werden. In der Literatur findet man bis zu 80 Fälle eines LE unter CBZ, darunter auch mehrere Kinder. Unter OCZ-Therapie wurde ein LE nur im Erwachsenenalter einzelne Male beobachtet, aber nicht publiziert. In unserer Ambulanz betreuen wir 2 weitere Kinder mit LE unter CBZ- und VPA-Therapie. Ein LE könnte unter Antikonvulsiva häufiger sein als bisher angenommen. Der ANA-Titer wird aber weder in Doppelblindstudien noch in der klinischen Routine vor Therapie bestimmt. Ein LE wird daher immer nur bei klinischen Symptomen diagnostiziert. Ob Oxcarbazepin einen LE auch bei immunologisch vollkommen unauffälligen Patienten oder nur bei solchen mit einer Prädisposition mit bereits vor Therapie erhöhtem ANA-Titer auslöst, kann also nur prospektiv geklärt werden.

P 17 Ungeklärtes Fieber als Hinweis für eine potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Topiramate

O. Hasselmann, S. Schmidt-Troschke, H. Lummerzheim M. Meusers, C. Tautz
 Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Pädiatrie

Idiosyncratische Reaktionen sind bei enzyminduzierenden Antikonvulsiva und bei Lamotrigen bekannt, für Topiramate (TPM) bislang jedoch nicht beschrieben.

Falldarstellung: Wir berichten über den tragischen Verlauf eines Säuglings mit Westsyndrom, der unter einer hochdosierten Medikation mit TPM im Rahmen einer Hyperpyrexie verstarb. Nach peripartaler Asphyxie (Nabelschnur-pH 7,03) entwickelte das Kind im 6. Lebensmonat ein Westsyndrom. Unter Abwägung des jeweiligen Risikoprofils von ACTH, Valproat oder TPM wurde eine Therapie mit TPM (0,5 mg/kg KG bis 18 mg/kg KG ansteigend über 4 Wochen) durchgeführt. Eine Medikation mit Vigabatrin wurde bei beidseitiger Katarakt aufgrund des Risiko einer möglichen weiteren medikamentös bedingten retinalen Schädigung nicht verfolgt, Sultiam hatte als Erstmedikation keine klinisch fassbare Besserung erbracht. Unter hoher TPM-Dosierung kommt es zu einem deutlichen Rückgang der typischen BNS-Anfällen mit geringer „Auflockerung“ des Hipsarrhythmiepattern. Parallel zur schrittweisen Erhöhung der TPM-Dosierung entwickelt das Kind Temperaturschwankungen um 38,5°C ohne eindeutige Infektionshinweise. Am 31. Behandlungstag kommt es unerwartet zu einer Temperaturerhöhung auf 42,5°C und einem im weiteren Verlauf nicht beherrschbaren Multiorganversagen. In der postmortalen Untersuchung ergibt sich kein Hinweis auf ein septisches Geschehen, eine maligne Hyperthermie oder M. Reye-typische Veränderungen.

Schlußfolgerung: Ein kausaler Zusammenhang mit der antikonvulsiven Therapie ist nicht ausgeschlossen. In der Literatur ist bislang ein Todesfall mit Leberversagen unter TPM beschrieben. Wir interpretieren den Verlauf als „SUDEP“ (sudden/unexplained death due to epilepsy) und raten bei ungeklärtem Fieber zu einer Therapieumstellung.

P 18 Pseudolymphom unter Lamotrigin-Therapie

U. Kaiser¹, J. F. Beck¹, H. Wiersbitzky², U. Runge³, G. Lorenz⁴, H. Lauffer¹
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin¹, Zentrum für Radiologie², Klinik für Neurologie³,
 Pathologisches Institut⁴ der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Lymphknotenschwellungen (LKS) im Kindes- u. Jugendalter werden am häufigsten durch Infektionen und bösartige Prozesse verursacht. Sehr viel seltener treten LKS nach Medikamenteneinnahme auf. Unter den Antiepileptika wurden derartige Veränderungen für Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital beschrieben. Im folgenden wird der Fall einer cervikalen LKS nach mehrjähriger Einnahme von Lamotrigin dargestellt.

Kasuistik: N. R., ein 17 J. alter Patient stellte sich mit einer massiven vorwiegend rechtsseitigen cervikalen LKS vor, die sich über 2 Monate entwickelt hatte. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, kein Gewichtsverlust. Seit 4 Jahren nimmt der Patient wegen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie Lamotrigin ein. Histologisch erfolgt nach zweimaliger Biopsie und ausgedehnter LK-Resektion der Ausschluß einer malignen Erkrankung. Im Biopsat finden sich ganz vereinzelt toxoplasmoseverdächtige Zysten bei negativer PCR im LK-Gewebe und negativem IgM. Unter klinischer Beobachtung erneut massive Zunahme der LKS innerhalb von 6 Monaten. Die jetzt durchgeführte Behandlung der vermeintlichen Infektion mit Pyrimethamin und Sulfadiazin über 4 Monate erbringt keinerlei Besserung. Nach Absetzen des Lamotrigins und Umstellung der antiepileptischen Therapie auf Valproat und Topiramat kommt es innerhalb von 8 Wochen zu einer deutlichen Rückbildung der cervikalen LK-Schwellung.

Diskussion: Nach unserer Kenntniss wurden Pseudolymphome unter Lamotrigin in der Literatur bisher nur in einem Fall beschrieben. Als weitere Besonderheit fallen bei unserem Patienten der lokalisierte Befall und die mit mehreren Jahren sehr lange Latenzzeit auf.

P 19 Enzephalopathien durch Muskelaufbaupräparat mit fatalen Folgeschäden

G.Herrmann, M.Lüchtrath, Ch.vonBuch, U.Wendel, W.Kölfen
 Klinik für Kinder u. Jugendliche Mönchengladbach, Uni.-Kinderklinik Düsseldorf*,
 Uni.Kinderklinik Köln**

Fallvorstellung: Ein 11 jähriges entwicklungsverzögertes Mädchen wurde nachts wach, erbrach heftigst, war verwirrt und agitiert. In der Klinik fand sich ein somnolenter Patient ohne internistischen Befund. Labor bei Aufnahme: Normalbefund für BB, Elektrolyte; Blutzucker, Transaminasen, Gerinnung. Das CT war unauffällig und die Lumbalpunktion ohne Befund. Der Patient blieb komatös und bei der erweiterten Diagnostik ergab sich ein Ammoniakspiegel von 466 mcg/mol/l. Anamnestisch war zu erfahren, daß das Kind seit 3 Tagen eine hochkalorische Proteinnahrung, empfohlen durch ein Fitneßcenter, zur Gewichtszunahme genommen hatte. Zusätzlich war das Kind wegen Verhaltensprobleme zeitweise fremdplaziert gewesen und besuchte eine Lernbehindertenschule. Das Kind aß schlecht, bevorzugte fettreiche süße Speisen und lehnte Fleisch, Fisch und Milchprodukte ab. Unter dem Verdacht eines Harnstoffzyklusdefektes wurde die Diagnose eines Ornithin Transcarbamylase Mangels (OTC) durch Glutaminerhöhung (1990 umol/l) und Erhöhung des Orotsäure-Kreatinin Quotient im Urin gesichert. Es wurde eine Notfallbehandlung mit Natrium-Benzoat (10-15 mg/kg), hochdosierte Glucose-Insulinmedikation sowie Gabe von Argininhydrochlorid, Darmsterilisation und Hirnödemprophylaxe durchgeführt. Trotz dieser Maßnahmen war der Ammoniakspiegel nicht suffizient zu senken, so dass am 3. Behandlungstag eine Dialyse notwendig wurde. Trotz rascher Senkung der Ammoniakwerte war der Verlauf ungünstig, denn die ausgeprägte neurologische Schädigung bildete sich kaum zurück.

Fazit: Ein OTC Mangel gehört mit einer Häufigkeit von 1:14000 zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen, der im symptomfreien Intervall schwierig zu diagnostizieren ist. Retrospektiv ließen sich bei dem Kind auch Phasen von psychischen Auffälligkeiten, Gangunsicherheit und unklarer Bewußtseinsintrübung erheben. Problematisch war, daß keine adäquate Abklärung der Entwicklungsverzögerung durchgeführt wurde. Die unkritische proteinhaltige Nahrungsprovokation führte dann zu der Enzephalopathie mit fatalen Folgen für das Kind.

P 20 Cyclosporin A - assoziierter Status epilepticus und visuelle Halluzinationen bei corticaler Hyperintensität im MRT: hypertensive Enzephalopathie versus Neurotoxizität

J. Zakrzewski, H. Kruppert* , M. Feuerhahn** , N. Basara, M. Kiehl, A. A. Fauser

Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/Onkologie, *Abteilung für Radiologie und **Kinderklinik der städtischen Krankenanstalten Idar-Oberstein

Cyclosporin A (CSA) ist unverzichtbarer Bestandteil der GvHD-Prophylaxe nach allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Neben Nieren- und Leberschäden als Ausdruck von CSA-Toxizität sind hier vor allem arterielle Hypertension und neurologischen Komplikationen zu nennen. Insbesondere nach Konditionierung mit Busulfan / Cyclophosphamid werden unter CSA-Therapie gehäuft cerebrale Anfälle beobachtet. Wir präsentieren den Fall einer achtjährigen Thalassämie-Patientin, die nach Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid Stammzelltransplantiert wurde. Am Tag +1 entwickelte die Patientin im Rahmen einer hypertensiven Krise mit Blutdrücken von maximal 190/110 mmHg einen Status epilepticus mit ausgeprägter fokaler hypersynchroner Aktivität im EEG, der unter hochdosierter Behandlung mit Phenytoin und Bolusgaben von Diazepam und Clonazepam nach mehrestündiger Dauer durchbrochen werden konnte. Kernspintomographisch zeigte sich eine diffuse corticale Hyperintensität mit Betonung des Occipitalbereichs bei unauffälligem Marklager. In den folgenden Tagen litt die Patientin unter passageren visuellen Halluzinationen. Die Symptome und Befunde bildeten sich im Verlauf vollständig zurück. Die Behandlung mit Cyclosporin A mußte nicht unterbrochen werden.

Unser Beispiel zeigt, wie komplex sich die klinische Situation bei Cyclosporin A-Toxizität darstellen kann. CSA-assoziierte Enzephalopathien können auch bei niedrigen CSA-Spiegeln auftreten, insbesondere im Zusammenhang mit Hypomagnesiämie und Hypocholesterinämie. Besonders gefährdet erscheinen Patienten, die mit Busulfan und Cyclophosphamid konditioniert wurden. Eine vollständige Rückbildung der Symptome und Befunde scheint somit auch ohne Unterbrechung der CSA-Therapie möglich.

P 21 Erblindung durch beidseitigen Corpus geniculatum laterale-Infarkt – toxische Wirkung von Modedrogen

F. Ebinger¹, S. Hessing², A. Seitz³, F. Schäfer², D. Rating¹

Universität Heidelberg, 1Abt. Pädiatrische Neurologie und 2Abt. Allgemeine Pädiatrie der Kinderklinik, 3Abt. Neuroradiologie

Zu den wichtigsten Designer-Drogen zählen Methylenedioxiethamphetamin (MDMA: Ecstasy) und Methylenedioxiethamphetamin (MDEA: Eve). Sie wirken dopaminerg, serotonerg und noradrenerg und haben stimulierende und halluzinogene Effekte. Toxische Wirkungen erklären sich durch direkte Funktionsstörungen verschiedener Organe sowie durch sekundären Organ-Schädigungen infolge ischämische Ereignisse, deren Pathophysiologie multifaktoriell ist. So kann es auch zu ischämischen Hirninfarkten kommen. Wir berichten von einer Patientin.

Fallbericht: Die vierzehnjährige Patientin stellte sich zunächst wegen heftiger Bauchschmerzen vor, als deren Ursache sich eine schwere nekrotisierende Pankreatitis fand. Rasch trat eine Anurie hinzu, und die Patientin wurde dialysepflichtig. In der Nierenbiopsie fand sich eine ischämische Nierenrindennekrose. Gleichzeitig mit den internistischen Problemen entwickelte sich ein zunehmender Visusverlust, wobei die Patientin schließlich nur noch Hell und Dunkel unterscheiden konnte. Das kraniale MR-Tomogramm zeigte hämorrhagisch transformierte Nekrosen des Corpus geniculatum laterale beidseits. Nach wiederholtem Befragen gab die Patientin an, daß Freunde ihr einen Tag vor Beginn der Beschwerden unbekannte Tabletten in ihr Getränk gemischt hätten. Bei der toxologischen Untersuchung ließen sich im Serum Amphetamin und Methamphetamin nachweisen, was auf die Einnahme von MDMA oder MDEA schließen ließ.

Im weiteren Verlauf rupturierte eine der entstandenen Pankreaszysten. Die Nieren nahmen – wahrscheinlich vorübergehend – wieder teilweise ihre Funktion auf, und die Dialyse konnte unterbrochen werden. Der Sehverlust besserte sich nur sehr langsam und geringgradig. 2 Monate nach Beginn der Symptomatik nahm die Patientin allenfalls Schemen wahr. In den Blitz-VEP ließen sich keine Antworten evozieren.

Organschäden durch ischämische vaskuläre Ereignisse nach Genuß von Amphetamin-Derivaten sind vorbeschrieben. Erstaunlich bei unserer Patientin erscheint der punktuelle Befall von Gefäßen des Pankreas, der Nieren und beider Corpora geniculata lateralia.

P 22 Das maligne Neuroleptika-Syndrom

M. Botsch, H. Kössel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Städt. Klinikums Brandenburg GmbH

Fallbericht: Aufnahme des 12jährigen, seit dem 4. Lebensjahr nach Verkehrsunfall auf Höhe Th 2/3 querschnitts-gelähmten und psychomotorisch retardierten Jungen bei V. a. Urosepsis (41°C Fieber, Tachypnoe und reduzierter Allgemeinzustand). Zunächst Beginn einer Therapie mittels Cefotiam, Gentamycin. Z. A cerebraler und abdomineller Prozesse, Durchführung eines CT's von Abdomen und Schädel. Dabei zur Sedation Gabe von Tramadol sowie Ketamin. Im weiteren Verlauf bei Fieber bis 40°C Verabreichung eines Medikamentengemisches aus Chlorpromazin, Promethazin sowie Pethidin. Im Anschluß Ausbildung einer ausgeprägten Bewußtseinsstörung. Bei persistierenden septischen Temperaturen, Kreislaufzentralisierung sowie Ausbildung eines paralytischen Ileus Verlegung in unsere Kinderklinik. Bei Übernahme deutlich bewußtseinsgetrübt, Bulbusdeviation und fragliches Halluzinieren, insgesamt verlangsamt, Fieber bis 40°C, Tachypnoe; Labor: Stark erhöhtes CRP, im Urin Proteus mir. in Reinkultur. MRT, Röntgen-Thorax, EKG, Echokardiographie sowie LP mit jeweils unauffälligen Befunden. Im EEG Zeichen einer schweren diffusen Hirnfunktionsstörung. Nach klinischer Besserung der Sepsis Persistenz halluzinatorischer Episoden, Bulbusdeviation und Ausbildung einer extrapyramidalen Symptomatik. Am 3. stationären Tag fiel eine Myoglobinurie sowie eine massive Erhöhung der CK auf, die in den folgenden Tagen auf maximal 13522 U/l weiter anstieg. Darauf Diagnose des malignen Neuroleptika-Syndroms. Im weiteren Verlauf langsame Regredienz der aufgetretenen neurologischen Klinik (Vigilanzminderung, Dyskinesien, EEG-Veränderungen) sowie Rückgang der CK-Werte. Es erfolgten Therapieversuche mittels Biperiden und Dantrolen ohne Effekt. Im weiteren Verlauf Entwicklung eines retrovesikalen Abszesses, operative Inzision und unauffälliger postoperativer Verlauf. Bei weiterhin persistierenden neurologischen Defiziten Verlegung zur Frührehabilitation.

Zusammenfassung: Die zur Sedation eingesetzten Medikamente sowie der typische weitere Verlauf (Vigilanzminderung, EP-Symptomatik, CK-Erhöhung, Erholung nach 1-2 Wochen) sprechen für ein malignes Neuroleptika-Syndrom. Die Diagnose wurde durch die septische Grunderkrankung und den Querschnitt erschwert.

Schlußfolgerung: Bei unklarer neurologischer Symptomatik ist eine ausführliche Medikamentenanamnese erforderlich. Neuroleptika sollten bei Kindern nur nach strenger Indikation und nicht zur Sedation verwendet werden. Hierzu sollten klassische Sedativa/Narkotika eingesetzt werden.

Poster III: Neuromuskuläre Erkrankungen

P 23 Stellenwert der Polysomnographie bei Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen

*A.DellaMarina, *R.Rath, *A. Peyrl, *M.Freiling, #K.Toifl, +Th.Wanke, *Th. Frischer, *G.Bernert

*Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Arbeitsgruppen Neuropädiatrie und Pädiatrische Pulmologie, #Klinik für Kinder- und Jugendneuropsychiatrie, Universitätskliniken am AKH-Wien, +KH-Lainz, Abteilung für Pulmologie

Einleitung: Schlafassoziierte Atemstörungen bei chronisch progredienten neuromuskulären Erkrankungen bleiben oft klinisch stumm, manifestieren sich jedoch in der Polysomnographie (PSG) als Apnoen, Hypopnoen und Sättigungsabfälle. Eine rechtzeitige Erfassung dieser frühen respiratorischen Veränderungen ist für die Einführung des inspiratorischen Atemmuskeltrainings und nichtinvasiver Beatmungsmethoden von großer Relevanz.

Patienten: 34 Patienten (Alter: 3 – 20a) mit folgenden Diagnosen wurden einer PSG unterzogen: Duchenne Muskeldystrophie (DMD): 18, Becker Muskeldystrophie (BMD): 3, Facio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophie (FSHD): 2, mitochondriale Encephalomyopathie (MEMP): 1, Spinale Muskelatrophie (SMA): 6, nicht klassifizierte Myopathien: 4.

Methode: Mit einem epas 32-somno – System, Schwarzer wurden folgende Parameter registriert: Elektroencephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG), submentale Elektromyographie (smEMG), Elektrokardiographie (EKG), oronasaler Atemfluß, Bauch- und Brustbewegungen, Pulsoxymetrie, Larynxmikrophon, Körperlage. Körperbewegungen wurden mit einer Infrarot - Kamera aufgezeichnet. Bei 19 Patienten wurde EtCO₂ gemessen. Bei allen geeigneten Patient wurde eine Spirometrie durchgeführt. Klinische Symptome einer schlafassoziierten Atemstörungen wurden bei Patienten und Eltern mit einem standardisiertem Fragebogen erfragt.

Resultate: Klinische Symptome einer schlafassoziierten Atemstörung wurden von 19 Patienten (56%) angegeben. 12 (33%) Patienten zeigten PSG-Auffälligkeiten, davon gaben nur 9 auch klinische Symptome an. Zentrale Apnoen (73%) waren deutlich häufiger als obstruktive (7,9%) oder gemischte (2%) Apnoen zu beobachten.

16 von 22 (47%) spirometrisch erfassten Patienten zeigten eine pathologische Lungenfunktion.

Zusammenfassung:

Nicht alle Patienten zeigen klinische Symptome von schlafassoziierten Atemstörungen, selbst wenn diese vorhanden sind. Normale Spirometriefunde schließen das Vorhandensein von relevanten nächtlichen Sättigungsabfällen nicht aus. Pathologische PSG – Befunde korrelieren nicht mit dem Alter und dem Erkrankungsstadium. Somit scheint die PSG als begleitendes Monitoring und Entscheidungshilfe zur Therapie unverzichtbar.

P 24 Therapie des chronischen Atemmuskelversagens bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen- Einfluß der nichtinvasiven Beatmung auf Blutgase, schlafbezogene Atmungsstörungen und Lebensqualität

U.Mellies¹, R.Ragette¹, C.Schwake², H.Böhm¹, T.Voit², H.Teschler¹

1)Ruhrländklinik-Essen, Abt.Pneumologie/Schlafmedizin, 2) Universtitätskinderklinik Essen, Allg. Kinderheilkunde/Neuropädiatrie

Einleitung: Bei vielen Neuromuskulären Erkrankungen (NME) sind Schwäche der Atemmuskulatur und Abnahme der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) progressiv. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind bei NME häufig und können Schlaf- und Lebensqualität beeinträchtigen. SBAS lassen sich lange vor einer manifesten Respiratorischen Insuffizienz am Tage (RI) nachweisen und durch Nichtinvasive Beatmung (NIB) bessern, die Behandlung von SBAS und RI durch NIB ist bei Kindern bisher kaum evaluiert.

Methode: 26 Patienten mit hereditären NME (14 Muskeldystrophien, 7 SMA, 4 Myopathien, 1 HMSN), im Alter von 12,7±4,7 (6-21) Jahren wurden wegen dekompensierter RI (PaO₂<60mmHg, pH<7,30, n=3), hyperkapnischer RI (PaCO₂>45mmHg, n=9) oder SBAS (Hypopnoen= Entsättigungen >4%, Dauer >10s, >10/h oder Hypoventilation= PtcCO₂ >50mmHg, n=12) druckassistent über Masken beatmet. Der Einfluß der NIB wurde durch Blutgasanalysen (BGA), Polysomnographie mit Kapnometrie (PtcCO₂) und einen Symptomfragebogen (10 Fragen zu Schlafstörungen, Gedeihstörungen, Tages symptomen, respiratorischen Symptomen, max. Symptome = 100 Punkte) vor, 3 Tage nach und > 3 Monate nach Beginn der NIB untersucht.

Ergebnisse: Die intermittierende nächtliche NIB normalisierte bei allen Patienten mit dekompensierter oder hyperkapnischer RI die BGA am Tag [vor NIB vs nach 3 Nächten NIB und >8 Std. beatmungsfreiem Intervall (PaO₂ 64,7±16,0 vs 78,9±10,1mmHg, PaCO₂ 51,0±16,9 vs 42,3±5,0mmHg, alle p<0,005)] normalisierte Atmung und Gasaustausch im Schlaf [ohne NIB vs mit NIB (mittlere SaO₂ 90,0±8,6 vs 96,2±1,5%, minimale SaO₂ 73,1±14,7 vs 90,0±3,5%, mittlerer PtcCO₂ 55,3±4,6 vs 41,6±4,4mmHg, maximum PtcCO₂ 63,3±15,8 vs 46,2±5,2mmHg, Respiratory Disturbance Index 17,6±19,3 vs 3,1±5,1/h, alle p<0,001)] und verbesserte die Schlafqualität [vor NIB vs nach 3 Monaten NIB (Arousalindex 17,7±10,1 vs 12,3±6,0/h, Puls 102,3±16,3 vs 89,2±13,1/min, alle p<0,005)]. Die Patienten gaben eine hochsignifikante Verbesserung der Gesamtsymptome (vor NIB vs nach 3 Monaten NIB 42,2±16,7 vs 15,9±11,1P., p<0,001) und eines jeden der 10 Einzelsymptome an, (alle p<0,001). Nach bisher 1,6±0,9 Jahren NIB ist keiner der Pat. mit RI ist verstorben. Die NIB wurde von allen Pat. ohne ernsthafte Nebenwirkungen toleriert.

Schlussfolgerung: Die intermittierende nächtliche NIB ist bei Kindern eine effektive und gut tolerierte Methode zur Behandlung von SBAS und RI. Sie normalisiert die Atmung im Schlaf, verbessert die Lebensqualität und u.U. die Prognose von Kindern mit NME.

P 25 Das EKG bei spinaler Muskelatrophie (SMA): Eine einfache und differentialdiagnostische Hilfe bei unklarer Hypotonie

K. Müller-Deile, H.-J. Christen

Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

Einleitung: In der Diagnostik der muskulären Hypotonie bilden Zungenfaszikulationen und Handtremor wichtige klinische Hinweissymptome auf eine SMA, die jedoch fehlen können. Das EKG mit Nachweis eines „Tremors“ der isoelektrischen Linie eignet sich als einfache, nicht invasive Methode zur weiteren Differentialdiagnostik.

Falldarstellung: Wir berichten über typische EKG-Veränderungen von 5 Kindern, bei denen zwischen 1998 und 2000 eine SMA diagnostiziert wurde. Bei 3 Säuglingen bestand ein Typ I, bei einem 3 2/12jährigen Jungen ein Typ II und einmal eine Sonderform mit konnataler Arthrogryposis. Als typische EKG-Veränderung fanden wir bei 4 der 5 Kinder einen Tremor der isoelektrischen Linie mit einer Amplitude zwischen $< 0,1$ mV und $> 0,2$ mV. Diese Veränderung war in den Extremitätenableitungen jeweils deutlicher als in den Brustwandableitungen und bei Typ II ausgeprägter als bei Typ I. Bei der EKG-Ableitung sollte auf eine Entspannung des Patienten geachtet werden, ggf. sollte mit einer Verstärkung von $1 \text{ mV}=20 \text{ mm}$ geschrieben werden. Die Verwendung von Filtern sollte vermieden werden, da sie die Amplitude des Tremor deutlich verringern und bis zu einer vollständigen Unterdrückung des typischen Befundes führen kann.

Diskussion: Ein Tremor der isoelektrischen Linie im EKG ist ein häufiger, wenn auch nicht spezifischer Befund bei der SMA. Er zeigt eine perfekte Synchronisation zu den typischen Potentialen im EMG und ist somit Ausdruck von Faszikulationspotentialen aus den somatischen Muskeln und stellt keinen pathologischen kardialen Befund dar. Alternativ kann ein Tremor der isoelektrischen Linie im EKG als Ausdruck von Muskelzittern bei starker Aufregung und muskulärer Verspannung sowie beim Kältezittern auftreten.

Als nicht invasive Untersuchung halten wir das EKG in der Vorfelddiagnostik einer unklaren Muskelhypotonie für indiziert. Wenngleich ein fehlender Tremor der isoelektrischen Linie eine SMA, insbesondere den Typ I zwar nicht ausschließt, so macht ihr Nachweis beim entspannten Patienten die Diagnose doch sehr wahrscheinlich. In der Literatur ist eine ähnliche Veränderung bei keiner anderen Form einer muskulären Hypotonie beschrieben.

P 26 Unaufhörliche AV-junktionale Tachykardie bei einem 11-jährigen Knaben mit LGMD2D und Nachweis einer Mutation im SGCA-gen

M Poppe¹, N Lorenz², G Nachtrodt², M Kabus², A Huebner¹, C Bönemann³

¹Neuropädiatrie und ²Kardiologie Kinderklinik der TU Dresden, ³Kinderklinik der Universität Göttingen

Die Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp (Limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) stellen eine heterogene Gruppe progredienter Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur dar. Bei den autosomal rezessiv vererbten Sarkoglykanopathien (LGMD2C-2F) sind im Gegensatz zur Muskeldystrophie vom Typ Duchenne/Becker kardiale Manifestationen selten. Wir beschreiben den Krankheitsverlauf eines jetzt 11 Jahre alten Knaben, bei dem im Alter von sieben Jahren durch histologisch-immunohistochemische Untersuchungen und dem Nachweis einer Punktmutation im SGCA-Gen (Arg77Cys, homozygot) die Diagnose einer LGMD2D (Alpha-Sarkoglykanopathie) gestellt wurde. Im Alter von 8 9/12 Jahren war im Ruhe- und Langzeit-EKG erstmals eine latente unaufhörliche AV-junktionale Tachykardie bei unauffälligem Echokardiographiebefund nachweisbar, die bis heute (Beobachtungszeitraum 2,5 Jahre) persistiert. In Abhängigkeit vom Wachzustand schwankt die Herzfrequenz zwischen 110-140/Minute. Der Knabe gibt kurzzeitige Palpitationen in großen zeitlichen Abständen an. Im Alter von neun Jahren erfolgte die Einstellung auf das Kortisonderivat Deflazacort. Nach 17 Monaten Kortikoid-Therapie war echokardiographisch eine Verdickung des Interventrikularseptums nachweisbar, die sich nach Beendigung der Kortikoid-Therapie wieder normalisierte. Ob die von uns beobachtete Rhythmusstörung im Zusammenhang mit der Muskelerkrankung steht, muß offen bleiben. Die Sarkoglykane werden im Herzmuskel (Alpha-, Beta-, Gamma-, Deltasarkoglykan) und teilweise in den Koronararterien (Beta- und Delta-Sarkoglykan) gering exprimiert. Eine veränderte oder verminderte Expression der Sarkoglykane kann möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Myokardfunktion führen.

P 27 Aufmerksamkeit, Intelligenz und Gedächtnis bei Myasthenia gravis

R. Feldmann¹, U. Wiegard¹, R. Kiefer², S. Evers², J. Weglage¹

¹Department of Pediatrics, and ²Department of Neurology, University of Muenster

Bei Patienten mit Myasthenia gravis (MG) konnten eingeschränkte Gedächtnisleistungen gefunden werden. Die berichteten Einschränkungen wurden mit der Schwere der Erkrankung in korrelative Verbindung gesetzt. Neuerdings werden dagegen Gedächtnisleistungen von Myastheniepatienten mitgeteilt, die keine Defizite zeigen, ja über den Leistungen der von den genutzten Tests referierten Normstichproben liegen. Bislang liegen allerdings nur Ergebnisse von sehr kleinen Patientengruppen in zumeist unkontrollierten Studien vor.

In dieser Studie wurden erstmals eine Reihe kognitiver Fähigkeiten an einer größeren Zahl von Patienten erfasst. Untersucht wurden 23 MG-Patienten (11 weiblich) im Alter von 9 bis 77 Jahren (M:

46,7, SD: 18,4) und 23 gesunde Kontrollpersonen ausgewählt nach Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status. Angewandt wurden Testverfahren zur Messung von IQ (CFT 20), Informationsverarbeitung (ZVT), Gedächtnis (VLMT, DCS) und Aufmerksamkeit (Test d-2).

Mit dem CFT wurden durchschnittliche IQ-Werte bei Patienten (103) und in der Kontrollgruppe (106) gefunden. Im ZVT dagegen zeigten Patienten eine deutlich geringere Durchschnittsleistung (89 im Vergleich zu 106 der Kontrollgruppe). In den Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen konnten keinerlei Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe gefunden werden.

Eine geringere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten wurde mit dem ZVT gefunden, der allerdings auch die motorische Leistung der Patienten mißt. Patienten mit MG zeigen keine geringere Leistungen bezüglich der Messung von Aufmerksamkeit, Intelligenz und Gedächtnis. Testverfahren also, in denen die Motorik unberücksichtigt bleibt, belegen keinerlei Einschränkungen bei Patienten mit MG.

P 28 Myotone Dystrophie und Typ-I-Muskelfaser-Praedominanz

R. Neumann, Ch. Zühlke, E. Reusche, J. Sperner

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Inst. f. Pathologie, Inst.f.Humangenetik des Universitätsklinikum Lübeck

Die Myotone Dystrophie ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung mit grosser klinischer Variabilität. Es wird die Kasuistik eines 11-jährigen Mädchens vorgestellt, die bereits in den ersten Lebensjahren mit einer ausgeprägten Muskelhypotonie sowie mit einer globalen Entwicklungsretardierung aufgefallen war. Laborchemisch zeigten sich durchweg Normalbefunde insbesondere keine Erhöhung der Creatininkinase im Serum. Eine im Alter von 8 Monaten durchgeführte Muskelbiopsie zeigte den Befund einer endomysialen und perimysialen Fibrose und eine extreme Praedominanz an Typ-I-Fasern. Muskelfasergruppen mit Abrundungstendenzen, sehr ausgeprägte Kaliberschwankungen und Kernzentralisierungen wiesen auf eine kongenitale Myopathie hin. Im Alter von 11 Jahren führten wir bei fortbestehender muskulärer Hypotonie mit Facies myopathica und einer ausgeprägten globalen Entwicklungsretardierung eine molekulargenetische Untersuchung durch und konnten eine Myotone Dystrophie nachweisen. Auch bei der mental leicht retardierten Mutter war der Nachweis im Bereich des Myotonin-Kinase-Gens positiv. Ergänzend zu einer Kasuistik, die in der Monatszeitschrift für Kinderheilkunde (Schara, U et al Monatsschr Kinderheilkd. 2000. 148:674-677) erschienen ist bei der eine Typ-I-Faser-Atrophie auf eine Myotone Dystrophie hinwies, ist in unserem Falle im Gegensatz dazu eine ausgeprägte Typ-I-Faser-Praedominanz zu beobachten. Es zeigt sich, dass der Phänotyp eine grosse Variabilität aufweist, und jeder auffällige Muskelbiopsiebefund bei begründetem klinischem Verdacht eine weitere molekulargenetische Untersuchung rechtfertigt.

P 29 Neue Form einer autosomal-dominanten distalen Myopathie mit Beginn im Kindesalter

F.v.Deimling*, C.Bönnemann+, R.Herrmann*, K.Brockmann+, G.Osse+, F.Hanefeld+, Th. Voit*

*Universitäts-Kinderklinik Essen

+Universitäts-Kinderklinik Göttingen

Der Begriff ‚Distale Myopathie‘ umfaßt eine klinisch sowie pathologisch heterogene Gruppe erblicher oder sporadisch auftretender primärer Muskelerkrankungen, die durch eine Muskelschwäche und Muskelatrophie gekennzeichnet sind, die distal beginnen und nach proximal fortschreiten.

Anhand ihrer unterschiedlichen klinischen und histopathologischen Erscheinungsbilder, Krankheitsverläufe, Art der Vererbung und chromosomaler Kopplung unterscheidet man derzeit im Wesentlichen 5 verschiedene, voneinander gut abgegrenzte Formen mit Kopplung zu vier verschiedenen Genloci.

Wir beschreiben hier eine Familie mit einer Distalen Myopathie, in der insgesamt 11 Familienmitglieder in 3 Generationen von der Erkrankung betroffen sind. Eine Kopplung zu den bisher bekannten Genloci konnte molekulargenetisch ausgeschlossen werden. Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang mit hoher Penetranz. Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr. Klinisch zeigt sich zunächst eine unterschiedlich stark ausgeprägte Schwäche und Atrophie der Mm. tibiales ant., später folgt eine Atrophie der Handmuskulatur mit Ausbildung einer Tabatière. Es findet sich eine Einschränkung des Tast- und Vibrationsempfindens im Bereich der Unterschenkel und des Fußrückens. Die CK-Werte sind auf Werte bis zu 1400 U/l erhöht. Elektrophysiologisch besteht eine leicht reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N.peroneus, sonographisch findet sich eine erheblich verminderte Schallpenetration bei

Echoanhebung. Eine Muskelbiopsie zeigte ein myopathisches Bild, in der Nervenbiopsie lagen keine pathologischen Veränderungen vor.

Eine Computersimulation (Zweipunkt-LOD-Score) erzielte für diese Form einer Distalen Myopathie einen LOD-Score von 7.5 ($\theta = 0.001$).

P 30 Hereditäre sensible Neuropathie Typ IV - Ein Fallbericht

T. Lutz, F. Ebinger, H. H. Goebel*, D. Rating
Abteilung für pädiatrische Neurologie, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg*Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Mainz

Einleitung: Die Klassifikation der hereditären sensiblen und autonomen Neuropathien (=HSAN) wird auf Grund des klinischen Bildes und der elektrophysiologischen und histopathologischen Befunde gestellt. Dyck teilte die HSAN in 5 unterschiedliche Typen ein: sensible radikuläre Neuropathie (Typ I), kongenitale sensible Neuropathie (Typ II), familiäre Dysautonomie bzw. Riley-Day Syndrom (Typ III), kongenitale Schmerzunempfindlichkeit mit Anhidrose (Typ IV) und kongenitale Schmerzunempfindlichkeit mit selektivem Verlust kleiner myelinisierter Fasern (Typ V).

Falldarstellung: Wir berichten über einen 3-jährigen Jungen, der uns aufgrund von Selbstmutilationen vorgestellt wurde. Der Junge empfindet offensichtlich schmerzhaftere Ereignisse nicht, und zog sich daher in der Vergangenheit oft kleine Verbrennungen und Verletzungen zu. Bereits mit 4 Monaten hatte er die ersten Zähne wieder verloren, weitere Zahnverluste (bislang 10) folgten größtenteils durch Ausbeißen der Zähne am Bettgitter. Im Alter von 2 Jahren kam es zu einer Metatarsale-I Fraktur, die erst nach 2 Wochen durch eine deutliche Schwellung auffiel. Im weiteren Verlauf kam es in Folge der unzureichenden Schonung zu einer Talusnekrose. Im Alter von 2,5 Jahren Fraktur des linken Sprunggelenks, die bis heute nicht verheilt ist. Die Röntgenaufnahmen der frakturierten Knochen zeigten massive Veränderungen im Sinne einer neurogenen Osteoarthropathie. In der körperlichen Untersuchung des leicht mental retardierten Jungen bestätigte sich die Analgesie bei erhaltener Oberflächensensibilität. Die Muskeldehnungsreflexe der oberen Extremität waren auslösbar, die der unteren Extremität fehlten. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit war pathologisch verlangsamt, die motorische Nervenleitgeschwindigkeit war normal. Die Nervenbiopsie zeigte einen diskreten Mangel an myelinisierten Fasern. Schweiß- und Histamintest waren unauffällig. Kraniale und spinale MRT unauffällig.

Diskussion: Es handelt sich in unserem Fall um das sehr seltene Krankheitsbild einer kongenitalen Schmerzunempfindlichkeit. Eine exakte Zuordnung zu einer der 5 Typen nach Dyck ist schwierig, da es sich speziell bei den Typen IV und V um Einzelfallbeschreibungen handelt. Die HSAN Typ IV gilt als eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit Beginn in der frühen Kindheit, schmerzlosen Verletzungen oft verbunden mit Selbstmutilationen, einem fehlendem Schmerzempfinden, erhaltenen Muskelreflexen und Verminderung der myelinisierten und unmyelinisierten Fasern in der Nervus suralis- Biopsie. Diese Konstellation entspricht unseren Befunden, wobei jedoch die Störung der autonomen Regulation (Anhidrose, Histamintest), die bei Typ IV üblicherweise besteht, bei unserem Patienten fehlt. In der Betreuung der betroffenen Patienten gilt es, Verletzungen und Selbstverstümmelungen möglichst zu vermeiden, sowie insbesondere dafür Sorge zu tragen, dass das Ausheilen entstandener Frakturen nicht durch die chronische Fehlbelastung verhindert wird.

P 31 Clenbuterolbehandlung bei kongenitalen Myopathien. Eine offene, nicht kontrollierte Pilotstudie

G. Schreiber, B. Wachter, A. v. Moers, C. Bönnemann, F. Hanefeld
Universitätskinderklinik, Abt. Pädiatrie/Schwerpkt. Neuropädiatrie, Göttingen

Kongenitale Myopathien sind genetisch bedingte Erkrankungen der Skelettmuskulatur, die mit charakteristischen strukturellen und histochemischen Veränderungen der Muskelzelle einhergehen. Obwohl ätiologisch heterogen, verhalten sie sich klinisch ähnlich im Sinne einer signifikanten, aber weitestgehend nicht progredienten Muskelschwäche. Clenbuterol ist ein β_2 -Sympathomimetikum, das bei der Asthmatherapie Anwendung findet. Daten von Tiermodellen neuromuskulärer Erkrankungen (mdx-Maus, dy/dy-Maus), Untersuchungen aus der Sportmedizin (Doping), sowie Daten aus der Tierzucht (Rindermast) haben ergeben, daß Substanzen dieser Stoffklasse einen positiven Effekt auf Muskelkraft, Ausdauer und Muskelmasse haben. In einer ersten klinischen Pilotstudie wurde Albuterol, ein dem Clenbuterol verwandter Stoff, bereits bei Patienten mit einer Fazioscapulohumeralen Muskeldystrophie angewendet. In der vorliegenden offenen, nicht kontrollierten Pilotstudie wurden 10 Patienten mit verschiedenen kongenitalen Myopathien (3 Zentronukleäre, 3 Multi/Minicore, 2 Central Core, 1 Nemaleine, 1 Fasertyp Uniformität) im Alter von 6

bis 30 Jahren eingeschlossen. Die Patienten erhielten Clenbuterol (Spiropent®, 0,002mg/kg KG, max.0,08mg/die) über 4 Monate, hieran schloß sich ein 3-monatiger Auslaßversuch an. Mittlerweile sind neun der zehn Patienten seit 7 Monaten erneut mit Clenbuterol behandelt. Zielparameter dieser Studie war die Fahrradergometrie, mit der sowohl Leistung als auch Ausdauer erfaßt werden. Weitere Parameter waren manuelle Muskelkraftmessungen sowie Muskelfunktionstests (Timed Function). Die Tests wurden an zwei Zeitpunkten vor der Therapie, unter 4-monatiger Therapie, nach Auslaßversuch sowie nach erneuter 7-monatiger Therapie durchgeführt. Nebenwirkungen wurden lediglich in der Einschleichphase in Form von Muskelzittern /Krämpfe, Tremor und Unruhe registriert. In der Fahrradergometrie konnten bereits nach 4 Monaten Steigerungen der Leistung und Ausdauer zwischen 20-100% erzielt werden, welche nach erneuter 7- monatiger Therapie nochmals verbessert werden konnten. Die Funktionszeittests erbrachten ebenfalls eindeutig bessere Werte unter Therapie, während die manuelle Muskelkraft weniger aussagekräftig war. Alle Patienten und ihre Familien berichteten über deutlich verlängerte Gehstrecken, Verbesserungen beim Treppensteigen und Aufstehen sowie stabilere Gangbilder. Insgesamt profitierten die jüngeren Patienten (< 9 Jahre) weniger von der Therapie in der genannten Dosis (bei fehlenden initialen Nebenwirkungen). Dies könnte Ausdruck einer unzureichenden Dosisanpassung bei verschiedener Pharmakokinetik der jüngeren Kindern sein. Die in dieser Studie beobachteten tendenziell positiven Effekte der Clenbuteroltherapie bei kongenitalen Myopathien lassen eine kontrollierte, blinde multizentrische Nachfolgestudie gerechtfertigt erscheinen.

P 32 Morbus Coats , Innenohrschwerhörigkeit und paternal ererbte Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie - seltenes Syndrom bei einem 9-Jungen

O.Debus, C.R.Müller-Reible, G.Kurlemann

Universitätsklinik Münster, Neuropädiatrischer Bereich; Universitätsklinik Würzburg, Institut für Humangenetik

EINLEITUNG: Die Fazioskapulohumeralen Muskeldystrophien werden nach dem Verteilungsmuster klinisch eingeordnet und folgen meist einem autosomal dominanten Vererbungsmuster. Häufig lassen sich Mutationen in Form einer Verkürzung von Eco RI-Fragmenten der Region q35 auf Chromosom 4 nachweisen. Gelegentlich ist bei FSH-Patienten eine Innenohrschwerhörigkeit assoziiert.

PATIENTENVORSTELLUNG: Ein 9-jähriger Junge wurde wegen einer progredienten Schwäche in unserer Klinik vorgestellt. Die Vorgeschichte ergab eine Enukleation des rechten Auges und eine hochgradige Sehbehinderung des linken Auges nach mehrfachen Laserbehandlungen wegen einer kongenitalen proliferativen Retinopathie (Morbus Coats). Darüberhinaus war im 3. Lebensjahr eine hörgerätepflichtige Innenohrschwerhörigkeit aufgefallen. Die neuauftretene muskuläre Schwäche betraf in hohem Maße die Gesichts- (Amimie, positives Zilienzeichen), Schlund- (Veluminsuffizienz) und Schultergürtel-Muskulatur (Schultersteigen, scapulae alatae). In der Labordiagnostik fiel lediglich eine marginal erhöhte CK von 111 U/l auf. Beim Vater waren bei normwertiger CK ebenfalls ausgeprägte Schwächen und Atrophien im Scapulohumeralbereich und im Gesicht zu verzeichnen. Die übrigen Familienmitglieder waren klinisch unauffällig. In der DNA-Analytik fanden sich beim Patienten und Vater, nicht jedoch bei den übrigen Familienangehörigen ein verkürztes Eco RI-Fragment auf Chromosom 4q35.

SCHLUSSFOLGERUNG: Bislang sind nur zwei Patienten beschrieben, die eine FSH, einen M.Coats und eine Innenohrschwerhörigkeit auf sich vereinen. Die genetische Grundlage dieser Assoziation ist bislang nicht geklärt. Eine evtl. ebenfalls beim Vater vorliegende FSH ist ätiologisch nicht geklärt. Ein Contiguous-Gene-Syndrome könnte eine dafür verantwortlich sein, es erklärt jedoch das schwere klinische Bild der FSH beim Sohn nicht.

P 33 Idiopathische neuralgische Amyotrophie des Kindesalters: ein Fallbericht

S. Weller, J. Gärtner, H.-G. Lenard

Zentrum für Kinderheilkunde, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

Bei der idiopathischen neuralgischen Amyotrophie handelt es sich um eine schlaaffe Parese meist im Bereich des Plexus brachialis einer Seite. Das Auftreten der Parese wird bei Erwachsenen sehr häufig von starken Schmerzen angekündigt oder begleitet. Ätiologisch scheint der Erkrankung ein immunologisches Geschehen zugrunde zu liegen. Häufig finden sich virale Infekte der oberen Atemwege oder auch Impfungen in der Vorgeschichte. Im Kindesalter wird diese Erkrankung selten beschrieben.

Wir berichten über einen Patienten, der im Alter von fast drei Jahren im Rahmen eines fieberhaften Infekts der oberen Atemwege eine zunehmende schlaaffe Parese des rechten Arms entwickelte.

Schmerzen schienen nicht zu bestehen. Im weiteren Verlauf kam es aus ungeklärten Gründen zu einer kardiopulmonalen Dekompensation mit erfolgreicher Reanimation. Routineuntersuchungen von Blut und Liquor waren unauffällig. Virologische und serologische Untersuchungen zeigten lediglich einen positiven Screeningtest auf Adenoviren im Serum. Während der Patient sich insgesamt rasch erholte, persistierte die schlaffe Parese des rechten Arms. Vier Wochen nach dem Ereignis zeigten sich elektromyografisch Zeichen der kompletten Denervation in den Mm. supra- und infraspinatus, biceps und triceps brachii. 16 Monate später wurde der Patient erstmals in unserer Klinik vorgestellt. Er zeigte eine ausgeprägte schlaffe Parese und Atrophie der Muskulatur des rechten Schultergürtels und Arms. Die Verteilung entsprach einer oberen Plexusparesse. Die Sensibilität schien ungestört und die Funktion der rechten Hand regelrecht. Die kernspintomografische Darstellung des Gehirns, des cervikothorakalen Myelons und der Plexus brachiales ergab unauffällige Befunde. Anamnese und klinisches Bild sprechen für das Vorliegen einer idiopathischen neuralgischen Amyotrophie. Bei einer plötzlich auftretenden schlaffen Parese im Bereich eines Plexus brachialis sollte nach Ausschluß einer traumatischen oder hereditären Ursache auch im Kindesalter die idiopathische neuralgische Amyotrophie differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Poster IV: Neurophysiologie

P 34 Neurographische Normwerte bei Kindern

E. Papastergiou R. Weis B. Gebhardt, U. Maisch, St. Vlaho, M. Kieslich, M. Bollinger, S. Zippel, H.J. Böhles

Pädiatrische Neurologie, Universitätskinderklinik Frankfurt a.M.

In der neuropädiatrischen Diagnostik von Gangstörungen, mentalen Abbauprozessen und Schmerzsymptomatiken spielen neurographische Untersuchungen eine wichtige Rolle. In der Literatur der letzten 15 Jahre finden sich aber keine Studien zur Bestimmung neurographischer Normwerte bei Kindern.

In unserer Studie wurden mehr als 6000 Nervenleitgeschwindigkeit(NLG)-Befunde ausgewertet, die in den letzten 25 Jahre in unserer neuropädiatrischen Abteilung erhoben worden sind. Hierbei handelt es sich um die Bestimmung der motorischen NLG des N. peroneus und der antidrom bestimmten sensiblen NLG des N. tibialis anterior. Im Rahmen von Toxizitätsstudien wurden 1024 onkologische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren, die keinerlei peripher neurologische Problematik aufwiesen vor der Gabe neurotoxischer Zytostatika neurographisch untersucht. Diese Patientengruppe diente als statistische Basis zur Erstellung altersabhängiger Normwerte. Diese sollen vorgestellt und Unterschiede in der altersabhängigen Reifung der Myelinscheiden bei rein motorischen und gemischten Nerven diskutiert werden.

P 35 Hat die Hyperventilation einen Einfluß auf das Rolandische EEG Merkmal ?

J. Köhring B. Fiedler O. Debus G. Kurlemann
Universitätskinderklinik, Münster, Germany

Über den Effekt der Hyperventilation (HV) auf die Frequenz von Rolandischen sharp waves (RSW) bei Patienten mit benigner Partialepilepsie vom Typ Rolando (BECTS) existieren in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Daher analysierten wir 44 EEGs von 32 Patienten mit BECTS hinsichtlich der Frequenz von RSW/ min. EEG vor (Median 11.3 min.), während (3 min.) und nach (5 min.) Hyperventilation. Abhängig von der Amplitude und der Frequenz der Hintergrundsaktivität wurde die Hyperventilation in Grad 0 bis 4 eingeteilt.

Die Frequenz der RSW/ min. EEG zeigte vor, während und nach Hyperventilation keinen signifikanten Unterschied. Die Anzahl der Patienten mit einer Frequenzabnahme der RSW/ min. EEG war jedoch signifikant höher beim Hyperventilationsgrad 3 als bei den Hyperventilationsgraden 0,1 und 2. Bei den von uns untersuchten Patienten beeinflusste der Grad der Hyperventilation den Frequenzverlauf der Rolandischen sharp waves.

P 36 Schlafstadienabhängige Variabilität epilepsietypischer Muster bei primär generalisierter und fokaler Epilepsie

E. Feldmann, A. Quattländer,
Schlaflabor Kinderklinik Kohlhof, Neunkirchen/Saar

Einleitung: Bei Vigilanzminderung und Übergang in NREM-Schlaf nimmt der Synchronisationsgrad der kortikalen Aktivität im Vergleich zum Wachzustand zu. Dadurch wird die epileptische Erregbarkeit gesteigert und modifiziert. Die Desynchronisierung der neuronalen Aktivität im REM-Schlaf führt umgekehrt zu einer Minderung der Erregbarkeit oder zu einer Erregungshemmung. Wie die verschiedenen NREM-Schlafstadien die Organisation und Ausprägung epileptischer Aktivität beeinflussen, ist noch weitgehend unbekannt. Wir stellten uns die Frage, ob abhängig von den einzelnen Schlafstadien, die unterschiedliche Erregungszustände des Gehirns repräsentieren, Veränderungen der epileptischen Erregbarkeit nachweisbar sind.

Methodik: Wir untersuchten bei Kindern mit idiopathischer primär generalisierter und mit symptomatischer fokaler Epilepsie polysomnographische Langzeit-EEGs (abgeleitet mit Schwarzer Handy Brain 22K und Schwarzer comlab 32 K) und klassifizierten die Schlafstadien nach EEG-, EOG- und EMG-Kriterien. Die schlafstadienabhängige Variabilität der epilepsietypischen Muster ist z.T. in komprimierter Form (60s- und 600s-Epochen) dargestellt. Die Amplitudenhöhe wurde dazu auf 100 oder 200mV/cm reduziert.

Ergebnisse:

1. Bei generalisierter epileptischer Aktivität ist die Schlafstruktur gestört, die Erkennung der Schlafstadien nach EEG-Kriterien erschwert. Zur Klassifizierung werden die polysomnographischen Parameter EOG und EMG benötigt.

2. Die Polysomnographie ermöglicht die Aufdeckung begleitender vegetativer Abweichungen (Apnoen und Bradykardien), die in der Pathogenese des sudden unexpected death bei Epilepsie von Bedeutung sind.

3. Die von unserer Gruppe kürzlich vorgestellte Methode der EEG-Kompression erleichtert die Erkennung verschiedener Muster generalisierter und fokaler epileptischer Entladungen.

4. In Übereinstimmung mit der Literatur konnten wir im NREM-Schlaf eine epileptische Erregungssteigerung im Vergleich zu Wach- und REM-Zustand sowohl bei primär generalisierter als auch bei fokaler Epilepsie nachweisen. Während der NREM-Stadien 1-4 fand sich eine hohe Variabilität der epilepsietypischen Muster, wobei eine strenge Korrelation der epileptischen Erregungssteigerung weder zu Sigma-Aktivität, noch zu slow-wave-Aktivität festzustellen war.

Schlußfolgerung: Es besteht in wissenschaftlicher und diagnostischer Hinsicht Bedarf an polysomnographischen Langzeit-EEG-Ableitungen bei Epilepsie. Ein im spontanen oder durch Schlafentzug provozierten oder medikamentös induzierten Tagschlaf abgeleitetes EEG vermag nicht das tatsächliche Ausmaß der nächtlichen EEG-Veränderungen und ihre schlafstadienabhängige Fluktuation wiederzugeben.

P 37 Epilepsietypische Potentiale und Dysrhythmie: EEG-Befunde bei Phenylketonurie

M.Tsiakou, R.Weis, B.Gebhardt, U.Maisch, S.Vlaho, M.Kieslich, D. Mahtab, J.Herwig und H.J.Böhles
Pädiatrische Neurologie, Abt. für Stoffwechselstörungen, Universitätskinderklinik Frankfurt

Die Phenylketonurie (PKU) betrifft in Deutschland etwa 1 von 7000 Neugeborenen. Dabei verhindert ein Defekt der Phenylalanin-4-Hydroxylase die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin. Übermäßige Phenylalaninkonzentrationen in Serum und Liquor führen zu mentaler Retardierung, erhöhter Krampfbereitschaft und verzögerter körperlicher Entwicklung. Für die Therapie ist eine strikte Einhaltung einer phenylalaninarmen Diät entscheidend. In der Verlaufsbeobachtung wird das EEG oft zur Einschätzung der Anfallsbereitschaft und zur Überprüfung der Therapiecompliance eingesetzt. Die Vulnerabilität gegenüber hohen Phenylalaninspiegeln scheint aber interindividuell verschieden zu sein. Zur Evaluation der Bedeutung der Elektroenzephalographie für die Therapieüberwachung der PKU-Patienten sowie zur Einschätzung der individuellen Sensibilität gegenüber Phenylalanin werden 273 EEGs von 89 Patienten (1-18 Jahre) ausgewertet. Dabei wurde die Ausprägung epilepsietypischer Potentiale und der Dysrhythmie auf den Phenylalaninspiegel und die neurologische Symptomatik bezogen. Diskutiert werden soll die Hypothese, daß eine interindividuelle unterschiedliche Vulnerabilität für Phenylalanin besteht, aber intraindividuell die EEG-Veränderungen mit dem Phenylalaninspiegel und den neurologischen Symptomen korrelieren. Vor- und zur Diskussion gestellt wird ferner eine Methode zur Klassifikation von enzephalographischen Dysrhythmien

P 38 Somatosensorisch evozierte MEG Felder bei einem Patienten mit BECTS: Multiple Quellenlokalisierung zeigt getriggerte Spikes

T. Bast¹, Ö. Özkan¹, G. Kammerer¹, Hochstetter K.², Rating D. 1

¹Abteilung für Pädiatrische Neurologie, ²Abteilung für Neurologie Universitätsklinik Heidelberg

Einleitung: Seit langem sind bei Patienten mit Rolandoepilepsie somatosensorisch evozierte Riesenpotentiale ipsilateral zum Focus im EEG bekannt. Jüngere Untersuchungen, auch mit MEG, zeigten, dass es sich hierbei am ehesten um getriggerte Spikes handelt. Wir berichten das Beispiel eines 10jährigen Jungen mit Rolandoepilepsie und Sharp-wave Fokus rechts zentral.

Methode: Nach einer 20 minütigen Ruheableitung mit einem 122 Kanal Ganzkopf-MEG und simultanem 32 Kanal EEG wurde eine Ableitung sensibel evozierter Felder/Potentiale mit elektrischer Stimulation des N. medianus und taktiler Stimulation an Lippe/Daumen/2. und 5. Finger durchgeführt. Spontane Spikes mit identischen Mustern und evozierte Veränderungen wurden gemittelt. Nach Hochpass (5 Hz, vorwärts) Filterung der simultanen EEG und MEG Segmente erfolgte die multiple Quellenanalyse (BESA2000). Äquivalente Dipole wurden in den individuellen 3D-MRT Datensatz zur anatomischen Lokalisation projiziert.

Ergebnisse: Bei der elektrischen Medianusstimulation links ließ sich der G. postzentralis durch Quellenlokalisierung der frühen Komponenten identifizieren. Nach der P30 kam es zu evozierten „Riesenpotentialen“, die in der selben Region zu lokalisieren waren. Gleichartige Veränderungen traten auch bei der Stimulation des linken Daumens, nicht jedoch bei der Stimulation der Lippe und der Finger 2 und 5, auf. Die evozierten „späten“ Komponenten zeigten dabei das selbe räumlich-zeitlich Ausbreitungsverhalten wie die spontanen Spikes. Kontralateral zeigten sich keine spontanen Spikes. Die evozierten Aktivitäten nach taktiler Stimulation waren unauffällig.

Diskussion: Bei dem hier berichteten Fall eines Patienten mit Rolandoepilepsie führen taktile Reize aufgrund einer spezifischen Übererregbarkeit zu getriggerten Spikes und zwar in den selben kortikalen Arealen, die auch spontane Spikeaktivität zeigen. Derartige Phänomene sind bekannt, es ist jedoch bisher nicht geklärt, warum diese evozierten Spikes nur bei einzelnen Patienten zu beobachten sind. Möglicherweise muß das primär irritative Areal den G. postzentralis unmittelbar einschließen. Dabei besteht offenbar eine scharfe Grenze in der Übererregbarkeit, so dass schon die Stimulation benachbarter Finger keine überschießende Reaktion mehr hervor ruft.

P 39 Zum Zusammenhang von hypersynchroner Aktivität (HSA), sprachgebundenen und sprachfreien Leistungen bei spezifischer Sprachentwicklungsstörung (SSES)

G. Kutschke, C. Massinger*

Kinderklinik und Klinik für Kommunikationsstörungen*, Universität Mainz

Hintergrund:

Vorliegende Untersuchungen zum Zusammenhang von SSES und HSA beruhen auf sehr unterschiedlichen, nach klinischen Kriterien vorgenommenen Klassifikationen ausschließlich sprachlicher Leistungen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass sich Kinder mit SSES hinsichtlich kognitiver, visuell- und auditiv-perzeptiver sowie motorischer Leistungen deutlich unterscheiden. Es wurde bisher nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen HSA, sprachgebundenen und sprachlichen Leistungen bei SSES besteht.

Methodik:

89 Kinder im Alter von 4,1-8,9 Jahren (75 % Knaben), die zur Abklärung organisch nicht begründbarer Störung der Sprachentwicklung vorgestellt wurden. Übliche Ausschlusskriterien einer SSES, Testbatterie des „Mainzer Profils kommunikativer Grundfunktionen“ zur Erfassung sprachlicher, motorischer und auditiv- bzw. visuell-rezeptiver Leistungen sowie des non-verbalen IQ. Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs vor Beginn der Tests.

Ergebnisse:

Mittels Clusteranalyse wurden 3 Untergruppen definiert, die alle vergleichbare unterdurchschnittliche auditive Gedächtnisleistungen aufwiesen. Im Vergleich zu zwei weiteren Untergruppen wies eine dritte Untergruppe durchgängig knapp unterdurchschnittliche kognitive Leistungen auf. Diese Gruppe zeigte signifikant schlechtere Leistungen bzgl. Visueller Wahrnehmung, Motorik, Sprachentwicklungsalter, Wortschatz sowie dem Grad des Dysgrammatismus. Gering ausgeprägte generalisierte HSA war in 50% der Fälle nachweisbar. Die beiden weiteren Untergruppen wiesen bei miteinander vergleichbaren Einschränkungen sprachlicher Fähigkeiten signifikante Unterschiede in den Leistungen der visuellen Wahrnehmung und Motorik sowie der Häufigkeit von HSA auf (16% vs.

50%, jeweils überwiegend seltene zentrotemporale sharp-waves). Die Gruppe mit höherem Anteil von HSA zeigte tendenziell ausgeprägtere Artikulationsstörungen.

Zusammenfassung:

Kinder mit einer SSES wiesen deutliche Unterschiede in ihren kognitiven, visuell-perzeptiven und motorischen Leistungen auf, die mit distinkten sprachlichen Leistungsprofilen verbunden waren. Ein allgemein niedriges Leistungsniveau korrelierte mit der Häufigkeit generalisierter HSA, die Häufigkeit fokaler HSA in der Tendenz mit dem Grad der Artikulationsstörung.

P 40 Die Bedeutung neurophysiologischer Untersuchungen einschließlich TMS bei TC II – Mangel

U.S. Maisch, R. Weis, M. Kieslich, S. Vlaho, B. Gebhardt, H. Böhles
Abt. Pädiatrische Neurologie, Universitätskinderklinik Frankfurt a.M.

EINLEITUNG: Transcobalamin II (TC II) Mangel ist eine seltene, autosomal rezessive Erkrankung, die zu einem Cobalamin (Cbl; Vitamin B12) Mangel führt. Die Patienten fallen durch eine Gedeihstörung, eine megaloblastische Anämie und eine gestörte Immunabwehr auf. Eine neurologische Symptomatik wird in der Literatur bei Kindern nur selten beschrieben und wird vor allem als Ursache einer inadäquaten Therapie diskutiert.

FALLBESCHREIBUNG UND METHODIK: 7 7/12 Jahre alter Junge, Diagnose im 8. LM. Bei Diagnosestellung fiel eine allgemeine muskuläre Hypotonie und eine Hyporeflexie auf. Die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) und die visuell evozierten Potentiale (VEP) waren pathologisch verändert im Sinne eines demyelinisierenden Prozesses bihemisphärisch. Unauffällige akustisch evozierte Potentiale (AEP). Unter Cobalamin-Substitution (1000 µg/2x/Woche) zeigte sich rasche Besserung des neurologischen Status mit, in der weiteren Beobachtungszeit, unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefunden bei altersentsprechender psychomotorischer Entwicklung und unauffälligen evozierten Potentialen (SEP, VEP, AEP). Aktuell klagt der Patient über häufiges Stolpern. In der neurologischen Untersuchung fiel ein herabgesetztes Vibrationsempfinden bei ansonsten unauffälligem neurologischen Status auf. SEP, VEP u. AEP unauffällig. Normalbefund kraniale NMR. Elektroneurographisch beginnende, beinbetonte, demyelinisierende, sensible Polyneuropathie (normale motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) n. medianus u. n. tibialis, deutlich verlängerte sensible NLG n. suralis, li). In der transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS) (magnetische Stimulation des motorischen Cortex und der zervikalen Spinalwurzeln mit Erhalt eines motorisch evozierten Potentials (MEP) vom vorinnervierten m. interosseus dorsalis I) stellte sich eine verkürzte CMCT (zentrale motorische Leitungszeit) und ein transcortikaler Reflex bihemisphärisch dar, als Zeichen einer allgemeinen cortikalen Hyperexcitabilität.

ERGEBNISSE: Unser Patient zeigt unter einer adäquaten und frühzeitig begonnenen Therapie 7 Jahre nach Diagnose einer TC II eine demyelinisierende, sensible Polyneuropathie, als auch Hinweise auf eine allgemeine cortikale Hyperexcitabilität (beschrieben bei Rett-Syndrom und Morbus Parkinson).

ZUSAMMENFASSUNG: 1.) Eine neurologische Symptomatik mit Degeneration des peripheren Nervensystems als auch eine ZNS-Manifestation ist bei TC II trotz adäquater und frühzeitig begonnener Therapie im Langzeitverlauf möglich. 2.) TMS ist eine geeignete Methode um (subklinische) ZNS-Manifestationen bei TC II Patienten aufzudecken.

3.) TMS ist sensitiver als SEP, VEP oder AEP. 4.) Neurophysiologische Untersuchungen einschließlich TMS sollten routinemäßig im Rahmen von Langzeitbeobachtungen durchgeführt werden, um neurologische Manifestationen bei TC II Patienten zu verifizieren.

P 41 Evozierte Potentiale bei Arnold-Chiari-Malformation Typ I mit Syringomyelie - Ein Fallbericht

N. Utzig¹, S. Colling¹, Ch. Burtzlauff¹, H. Lauffer¹, H. Wiersbitzky², W. Wagner³
¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin; ²Institut für diagn. Radiologie und Neuroradiologie; ³Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie; Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Einleitung: Das Arnold-Chiari-Syndrom Typ I als Fehlbildung im Bereich der hinteren Schädelgrube führt häufig zur Ausbildung einer Syringomyelie. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist im Jugendalter durch Kyphoskoliose, Kopfschmerzen sowie neben weiteren neurologischen Störungen durch dissoziierte Sensibilitätsstörungen, welche aus der Beziehung der Höhlen zur hinteren Kommissur des Rückenmarkquerschnittes und damit zu den aufsteigenden Hinterstrangbahnen resultieren.

Vorgeschichte: Bei der 15jährigen Patientin besteht seit dem 3. Lebensjahr eine progrediente Skoliose. Zur Aufnahme führten rezidivierende, zunehmend intensive okzipitale Kopfschmerzattacken sowie Parästhesien in den Fingern IV und V der linken Hand, welche sich auf die Ulnarseite des Unterarmes ausbreiteten.

Befunde: In den somatosensibel evozierten Potentialen der Nn. Tibiales und Ulnares fiel linksseitig eine jeweils völlig fehlende kortikale Reizantwort auf, während rechtsseitig sowie in weiteren elektrophysiologischen Untersuchungen Normalbefunde erhoben wurden. Röntgenologisch zeigten sich Verschmelzungen von Halswirbelkörpern, eine Dens-Verlagerung sowie ein stark hypoplastischer Atlasbogen. Durch MRT konnte eine Arnold-Chiari-Malformation I mit Kleinhirntonsillenherniation und sekundärer Syringomyelie des Zervikalmarkes (C4 bis C7) gesichert werden. Ein 3D-CT stellt eindrucksvoll die knöchernen Fehlbildungen im Bereich des Wirbelkanals dar.

Verlauf: Nach Dekompressionsoperation mit dorsaler Erweiterung des Foramen magnum und Resektion von Kleinhirntonsillen und Atlasbogen besserte sich die klinische Symptomatik deutlich. Drei Monate postoperativ hat die Weite der Syrinx leicht abgenommen. Sowohl Ulnaris- als auch Tibialis-SEP zeigen jetzt linksseitig amplitudengeminderte, nicht latenzverzögerte kortikale Reizantworten.

P 42 Die cortico-motoneuronalen Bahnen – ein Beitrag zur Pathophysiologie der spastischen Diparese bei Kindern

A.Schelle¹, U. Oberhuber¹, V. Mal¹, U. Fietzek¹, S. Berweck², F.X. Glocker¹, R. Korinthenberg¹, F. Heinen²

¹Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Freiburg; ²Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinikum Duisburg, Wedau Kliniken

Die spastische Diparese ist die häufigste Form der spastischen Bewegungsstörungen im Kindesalter (sogenannte Cerebralparesen). Sie ist hinsichtlich Ätiologie, Zeitpunkt sowie Muster der Schädigung eingrenzbar. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde zur neurophysiologischen Darstellung der schnelleitenden cortico-motoneuronalen Bahn sowohl zu den Armen als auch zu den Beinen verwendet.

Methoden: Wir untersuchten gesunde Kinder (n=25; mittleres Alter 12,9 Jahre \pm 2,6; Range 7-17,5 Jahre) und Kinder mit spastischer Diparese (n=17; mittleres Alter 11,1 Jahre \pm 4; Range 5,2-16,7 Jahre). Bestimmt wurde mittels TMS (90mm-Rundspule; Mag Stim200®) die motorischen Leitungszeiten zu oberer und unterer Extremität. Ergebnisse: Die Bestimmung der gesamtmotorischen Latenz zur oberen Extremität ergab keinen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Die Ableitung zur unteren Extremität ergab bei allen gesunden Kinder eine zentralmotorische Latenz (ZML) im Normbereich. Bei den Kinder mit spastischer Diparese zeigten 6 Kinder eine normale, 2 Kinder eine pathologisch verlängerte ZML. Bei 9 Kindern war entweder einseitig (n=5) oder beidseitig (n=4) kein motorisch evoziertes Potential auslösbar. Fazit: Die TMS-Untersuchung zur oberen Extremität bei Kindern mit spastischer Diparese zeigt keine Schädigung der schnelleitenden cortico-motoneuronalen Bahn. Interpretatorisch ist damit für die Pathophysiologie der Handmotorik bei spastischen Diparesen die Koordination und Organisation zentraler Prozesse gegenüber der efferenten Exekutive betont (central dyscoordination, H. Forrsberg). Die TMS-Untersuchung zur unteren Extremität weist, in unterschiedlicher Gewichtung, auf Defizite der zentralen Koordination und der cortico-motoneuronalen Exekutive hin.

P 43 Die prognostische Wertigkeit der Polygraphie bei Frühgeborenen mit und ohne intraventrikulärer Hirnblutung (IVH) im Alter von 34 – 37 Konzeptionenwochen

C. Mühe*, A. Bindert†, A. Merckenschlager*, Ch. Förster*

*Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr.von Haunerschen Kinderspital der LMU München;

†Gynäkologische Abteilung, Krankenhaus Neuperlach, München

Ziel der Studie war die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit der Polygraphie hinsichtlich der neurologischen Langzeitprognose von Frühgeborenen. Hierfür wurde an 14 Frühgeborenen (aus der 26.-34.SSW) eine Polygraphie im Alter von 34-37 Konzeptionswochen abgeleitet. 8 der Frühgeborenen zeigten stets einen unauffälligen Sono-Schädel Befund, bei den übrigen 6 Frühgeborenen ließ sich zum Untersuchungszeitpunkt eine IVH I-III° nachweisen. Alle 14 Kinder wurden im Alter von 4-5 Jahren mittels standardisierten Fragebogen neurologisch nachuntersucht. Insgesamt 30 verschiedene Polygraphieparameter wurden sowohl mit dem neurologischen Langzeitoutcome als auch mit dem Vorhandensein und Ausmaß der IVH korreliert. Aus 14

prognostisch relevanten Einzelparametern ($p < 0,05$) entwickelten wir eine Schablone aus 5 Parametern, deren kombinierte Bewertung hochsignifikante ($p < 0,00001$) Aussagen über die Langzeitprognose zuließ. Diese Schablone beinhaltete die gemeinsame Bewertung der Synchronie der Burst-Intervalle im NREM-Schlaf, die maximale Burst-Länge und durchschnittliche Interburst-Länge, die Anzahl der Delta-Brushes im NREM-Schlaf und die Anzahl linksseitiger Ripples plus irregulärer steiler Aktivität (ISA) im Gesamtschlaf. Die ISA als Graphoelement wurden bisher nicht beschrieben. Hinsichtlich des Auftretens und Ausmaßes einer IVH wiesen die positiven Rolandischen steilen Wellen Typ A eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität auf, eine ebenfalls gebildete diagnostisch orientierte Schablone bestehend aus 4 Parametern zeigte nur eine mäßig signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zum IVH-Ausmaß. Somit liegt die Stärke des Frühgeborenen-EEG v.a. in seiner prognostischen Wertigkeit, wobei hier erstmals alle bisher bekannten Polygraphie-Parameter untereinander verglichen wurden und somit die Entwicklung einer zuverlässigen Auswertungsschablone möglich war.

P 44 Stellenwert der Polysomnographie (PSG) bei ausgewählten neuropädiatrischen Krankheitsbildern

B. Schlüter¹, D. Buschatz¹, G. Aguigah², B. Dietz², E. Trowitzsch¹, F. Aksu²
¹Schlaf Labor und ²Abteilung für Neuropädiatrie der Vestischen Kinderklinik Datteln,
 Universität Witten/ Herdecke

Einige neuropädiatrische Krankheitsbilder gehen mit Atmungsregulationsstörungen einher. Der Stellenwert der PSG für die Diagnose und die Therapie bei Patienten mit Joubert Syndrom, Rett Syndrom, Prader-Willi Syndrom und Arnold-Chiari Sequenz sollte untersucht werden.

Patienten und Methoden: Im Schlaf Labor der Vestischen Kinderklinik Datteln wurden von Jan. 1989 bis Dez. 2000 8 Patienten mit Joubert Syndrom, 4 Patientinnen mit Rett Syndrom, 16 Patienten mit Prader-Willi Syndrom und 21 Patienten mit Spina bifida, Hydrozephalus und Arnold-Chiari Sequenz untersucht. Klinische, paraklinische und polysomnographische Befunde der Patienten wurden zusammengestellt und der Beitrag der PSG zur Diagnosefindung, zur Verlaufbeobachtung und zur Therapie retrospektiv beurteilt.

Ergebnisse: Vor Durchführung der PSG war die Syndromdiagnose bei 4 von 8 Joubert-Patienten, 3 von 4 Rett-Patientinnen, 13 von 16 Prader-Willi-Patienten und 21 von 21 Arnold-Chiari-Patienten bekannt. Charakteristische PSG-Befunde in Form einer vigilanzabhängigen Atmungsregulationsstörung mit Phasen der Hyperventilation und Apnoen wurden bei allen Joubert- und Rett-Patienten gefunden. 11 von 16 Prader-Willi- und 12 von 21 Arnold-Chiari-Patienten zeigten auffällige PSG-Befunde mit obstruktiven Apnoen und/oder Hypoventilation. 3 von 8 Joubert-, 1 von 4 Rett-, 5 von 16 Prader-Willi- und 3 von 21 Arnold-Chiari-Patienten wiesen ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) auf, das sich nach Adenotonsillektomie (ATE) besserte. 2 Prader-Willi-Patienten wurden mit Theophyllin, 1 Arnold-Chiari-Patientin mit nasaler CPAP-Therapie behandelt.

Schlussfolgerung: Die PSG kann bei Joubert-, Rett- und Prader-Willi-Patienten zur Diagnosefindung beitragen. Bei allen 4 untersuchten Krankheitsbildern eignet sich die PSG zur Verlaufsbeurteilung. Bei einem Teil der Patienten kam es im Verlauf zu einer Verschlechterung der Atmungssituation im Sinne eines OSAS, das mit ATE, nasaler CPAP-Therapie oder Theophyllin zu behandeln war.

Poster V: Syndrome / angeborene Malformationen

P 45 Kognitive Phänotypen genetischer Syndrome im Kindes- und Jugendalter

D. Heubrock, A. C. Lepach, F. Petermann
 Neuropsychologische Ambulanz für Kinder und Jugendliche im Zentrum für Rehabilitationsforschung,
 Universität Bremen

Neben den körperlichen Merkmalen führen viele genetische Syndrome auch zu spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten, die einer gezielten Förderung bedürfen und Eltern, Angehörige und Pädagogen mit besonderen Anforderungen konfrontieren. In der neuropsychologischen Diagnostik zeigen sich häufig spezifische Stärken und Schwächen, die als „kognitiver Phänotyp“ zusammengefasst werden. So finden sich nicht selten bei Kindern, die aufgrund von schulischen Problemen und Verhaltensauffälligkeiten an einer neuropsychologischen Untersuchung teilgenommen haben, trotz scheinbar fehlender oder nur gering ausgeprägter körperlicher Besonderheiten Hinweise auf das Vorliegen eines bestimmten genetischen Syndroms, die dann eine Abklärung durch die Fachärzte für Humangenetik ermöglichen. Der neuropsychologischen Diagnostik können also im Zusammenhang mit genetischen Syndromen

folgende Aufgaben zukommen: 1.) Die Erfassung spezifischer Leistungsprofile und Verhaltensauffälligkeiten bietet die Möglichkeit zur Erstellung optimaler Förderkonzepte. 2.) Die Erstellung geeigneter Screeningverfahren kann als wertvolle Ergänzung zur fachärztlichen humangenetischen Diagnostik angesehen werden. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung. Im Rahmen eines derzeit in unserer neuropsychologischen Kinderambulanz laufenden Forschungsvorhabens mit den oben genannten Schwerpunkten soll diese Zusammenarbeit gefördert und ausgebaut werden. Kinder mit ausgewählten genetischen Syndromen werden nach Zuweisung durch kooperierende Fachärzte mittels standardisierter psychometrischer Verfahren, verhaltensbezogener Ratingskalen und Verhaltensfragebögen für die Eltern neuropsychologisch untersucht. Erste Ergebnisse dieses Forschungsvorhabens werden vorgestellt.

P 46 Milder Phänotyp mit normaler mentaler Entwicklung und minimaler Hypoplasie des Kleinhirnwurms bei einem Knaben eines Brüderpaares mit Joubert - Syndroms

U. Gruber-Sedlmayr¹, M. Brunner-Krainz¹, J. Simbrunner², B. Plecko¹
¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz; ²Universitätsklinik für Radiologie Graz

Wir stellen zwei Brüder mit Joubert-Syndrom vor. Beim jüngeren Knaben wurde im Alter von 4 Jahren aufgrund der Klinik mit Hypotonie, Ataxie, okulärer Apraxie und deutlicher psychomentaler Retardierung ein cerebrales Magnetresonanztomogramm durchgeführt. Dieses zeigte das typische molar tooth sign eines Joubert-Syndroms. Er kann nur mit Hilfe gehen, hat bisher keine aktive Sprache entwickelt, zeigt jedoch ein recht gutes Sprachverständnis.

Im Alter von 6 Jahren besteht beim älteren Bruder eine leichte Behinderung im Sinne einer ausgeprägt gestörten Feinmotorik. Die Sprache ist undeutlich aber verständlich. Ein Intelligenztest zeigte eine altersgemäße mentale Entwicklung. Im cerebralen MRI fand sich eine sehr diskrete Hypoplasie des Kleinhirnwurms, welche erst nach Diagnosestellung beim jüngeren Bruder als relevant erkannt wurde.

Atemauffälligkeiten sind bei beiden Knaben nie aufgefallen. Eine polysomnographische Untersuchung ist geplant. Retinale Veränderungen sind bei beiden Knaben nicht vorhanden, die Nieren sind sonographisch ebenfalls unauffällig. Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung ist noch ausständig.

P 47 Megalocornes-mentales Retardierungs-Syndrom: Berichte aus zwei Familien

F. R. Kreuz
 Institut für Klinische Genetik, Medizinische Fakultät "Carl Gustav Carus", TU Dresden

Die Megalocornea-mentalen Retardierungs-Syndrome (MMR) umfassen eine heterogene Gruppe von Retardierungssyndromen mit dem Hauptsymptom einer Megalocornea. Klinisch werden je nach der Begleitsymptomatik vier verschiedene Typen unterschieden. Die eigentliche Ursache der MMR-Syndrome ist unbekannt, der Vererbungsmodus autosomal-rezessiv.

Familie 1: Bei einem geistig behindertes Mädchen und ihrem ähnlich schwer behinderten Cousin wurde wegen des typischen Gesichtsausdruckes (länglicher Schädel und Gesicht, große runde Augen, flache Na-senbrücke, geöffneter Mund, herabhängende Unterlippe, kleine Ohrmuschel), der muskulären Hypotonie und der Gangstörungen eine myotone Dystrophie vermutet, molekulargenetisch jedoch nicht bestätigt. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte eine Megalocornea bei dem Mädchen mit einem Durchmesser von 13,5 x 14,0 mm und eine grenzwertige Megalocornea von 11 x 11 mm bei dem Knaben. Diese Symptome bestätigten den Verdacht eines MMR-Syndroms Typ 3 (Verloes) mit den Hauptkriterien Megalocornea bei normaler Iris, mentale Retardierung, verzögerte motorische Entwicklung mit schwerer Hypotonie, relative oder absolute Makrozephalie mit fazialer Dysmorphie. Die Kinder sind 1,5fache Vettern ersten Grades, da die Väter Brüder und die Mütter Halbschwestern sind. Damit haben die Kinder statistisch 18,75 % gemeinsamer Gene, was mit dem autosomal-rezessiven Erbgang im Einklang steht.

Familie 2: Zwei Brüder mit Verdacht eines Großwuchs-Syndromes sind in ihrer statomotorischen und mentalen Entwicklung retardiert und fielen durch einen Makrozephalus (> +2SDS) mit Dysmorphiezeichen auf: breite hohe Stirn, große runde Augen, breite Nasenwurzel, langes Philtrum, große Ohren. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte bei beiden Knaben eine Megalocornea mit einem Hornhautdurchmesser von 14 bzw. 12 mm. Diese Symptome bestätigten den Verdacht eines MMR-Syndroms Typ 4 (Frydman) mit den Hauptkriterien Megalocornea, Makrozephalie, mentale und motorische Retardierung.

Fazit: "Große runde Augen" sollten im Zusammenhang mit einer Retardierung immer an das Vorliegen eines MMR-Syndroms denken lassen und Anlass für eine ophthalmologische Untersuchung sein.

P 48 Dysplastisches zerebelläres Gangliozytom (Lhermitte-Duclos-Syndrom)

A. Capone Mori, J. F. Schneider, S. Brandner*, E. Martin, E. Boltshauser
 Universitätskinderklinik, CH-8032 Zürich, * Institut für Neuropathologie Universitätsspital,
 8091 CH-Zürich, Schweiz

Beim dysplastischen zerebellären Gangliozytom, synonym Lhermitte-Duclos-Syndrom, handelt es sich um einen seltenen Tumor, der meist im mittleren Erwachsenenalter, selten im Kindesalter diagnostiziert wird, sei es auf Grund einer intracraniellen Druckerhöhung, einer Kleinhirndysfunktion bzw. als Zufallsbefund im MRI. Die Prognose ist günstig. Eine expektative Haltung oder operatives Vorgehen sind gerechtfertigt. Der Wert einer Chemo- oder Strahlentherapie ist umstritten. Die Diskussion hinsichtlich Hamartom oder neoplastischer Veränderung ist kontrovers. Das Lhermitte-Duclos-Syndrom wird gehäuft im Rahmen eines Cowden-Syndroms beobachtet, einer autosomal dominanten „Hamartie“ mit Mutation im PTEN/MMAC1-Gen. Wir präsentieren den klinischen, bildgebenden und histologischen Befund eines Lhermitte-Duclos-Syndroms bei einem 13-jährigen Knaben ohne Zeichen einer Cowden-Erkrankung. Im 12. und 13. Lebensjahr traten passagere Doppelbilder auf. Das MRI zeigte folgenden Befund: Raumforderung zerebellär rechts, hyperintens in den T2-, isointens in den T1-Bildern, mit deutlicher Verdickung der Folien und Impression des 4. Ventrikels; Infiltration in Vermis, Pons und Medulla oblongata; starkes Enhancement der rechten Kleinhirntonsille, im übrigen minimale Anreicherung. Es erfolgte eine Exzision des Tumoranteils der Kleinhirntonsille. Histologisch zeigte sich dysplastisch verändertes Kleinhirngewebe mit teilweise Auflösung der Körnerschicht, welche durch hypertrophe Nerven- und Gliazellen ersetzt ist, entsprechend einem Gangliozytom. Die MRI-Kontrolle nach 6 Monaten zeigt keine Tumorprogression. Wir behandeln zwei weitere Kinder mit vergleichbaren MRI-Befunden, welche wegen Entwicklungsrückstand mit abnormer Okulomotorik bzw. milder Rumpfataxie abgeklärt wurden. Eine Histologie liegt nicht vor. Die MRI-Befunde sind dokumentiert über 5 bzw. 10 Jahre unverändert. Konklusion: Bei einem zerebellären Gangliozytom ist auf Grund der guten Prognose ein konservatives, expektatives Vorgehen gerechtfertigt. Nach Hinweisen einer Cowden-Erkrankung muss aber regelmässig gesucht werden, da etwa 50% der Patienten später andere Tumoren entwickeln.

P 49 Klinische und molekulargenetische Befunde bei 3 Mädchen mit Rett-Syndrom

K. Meyer, L. Bergmann, R. Lietz, J. Ringeis, V. Schuster
 Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig

Das Rett-Syndrom (MIM 312750) ist eine X-chromosomal-dominant vererbte neurologische Entwicklungsstörung mit mentaler Retardierung. Die Häufigkeit liegt bei 1/10,000–15,000 Mädchen. Der Krankheitsbeginn liegt typischerweise zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat. Charakteristische klinische Symptome sind der Verlust von bereits erworbenem Sprachvermögen, stereotype Handbewegungen (Waschbewegungen), Mikrocephalie, Ataxie, autistische Verhaltensweisen und Krampfanfälle. Kürzlich wurde ein neues Gen, MeCP2 („Methyl-CpG-binding protein 2“) identifiziert, in welchem in bis zu 80% bei Mädchen mit Rett-Syndrom Mutationen nachgewiesen wurden.

Patientinnen: Wir berichten über 3 Patientinnen, bei denen die Diagnose eines Rett-Syndroms klinisch vor mehreren Jahren gestellt wurde. Die Mädchen zeigten eine ungestörte frühkindliche Entwicklung bis zum Alter von 9-15 Monaten. Sie fielen dann durch einen zunehmenden Verlust bereits erworbener Fähigkeiten, ataktische Gangstörungen, nestelnde bzw. waschende Handbewegungen, Phasen von Hypo- und Hyperventilationen sowie die Entwicklung eines epileptischen Anfallsleidens auf.

Methoden: Genomische DNA (gewonnen aus Vollblut) der Patientinnen wurde mittels PCR und geeigneten Primern (alle 4 Exons des MeCP2-Gens) amplifiziert. Die Mutationssuche erfolgte mittels Einzelstrang-Konformations-Polymorphismus-Analyse (SSCP-Analyse) und durch direktes Sequenzieren.

Ergebnisse: Bei der Patientin 1 fanden sich ein Polymorphismus (P75L) sowie die „Nonsense“-Mutation R168X im MeCP2-Gen, bei der Patientin 2 die „Missense“-Mutation T158M. Bei der dritten Patientin ergaben unsere bisherigen vorläufigen Ergebnisse nur einen (bekannten) Polymorphismus (S375S).

Schlussfolgerung: Ein Screening auf MeCP2-Gen-Mutationen ermöglicht die Diagnose „Rett-Syndrom“ auch in atypischen Fällen und ist auch sinnvoll bei Knaben mit unklarer mentaler Retardierung. Die

beiden hier beschriebenen Mutationen, R168X und T158M, wurden auch von anderen Arbeitsgruppen mehrfach gefunden und scheinen die häufigste genetische Ursache für das Rett-Syndrom zu sein.

P 50 The macrocephaly–hamartoma syndromes: A need for better diagnostic criteria in Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrome

M. Hoeltzenbein, M. Poetsch, B. Kleist, S. Weigel, I. Weinke
Institute für Humangenetik, Rechtsmedizin und Pathologie, Klinik für Kinderheilkunde, Sozialpädiatrisches Zentrum, Universitätsklinik Greifswald

Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrome (BRR) and Cowden Syndrome (CS) are rare autosomal-dominant diseases belonging to the group of macrocephaly-hamartoma syndromes. Germline mutations in the putative tumor suppressor gene PTEN have been found in 80% of patients with CS, but only in 50-60% of patients with BRR. In few families CS and BRR are both observed, so that many features of BRR-Syndrome are also mentioned as major and minor criteria for CS.

We describe a 6-year-old boy with mild mental retardation, who was seen for evaluation of muscular weakness. Because of the additional presence of lipomas and a mild macrocephaly BRR was suspected. Mutation analysis revealed a missense mutation G389A in the PTEN-gene, thus confirming diagnosis of BRR. The mutation G389A has already been described in a family with CS and is located in exon 5, a hotspot for CS mutations. Our patient does not fulfill the recently revised diagnostic criteria for CS (J Med. Genet. 2000; 37:828-830) used for selecting patients suitable for molecular analysis. The low mutation detection rate in BRR patients could either be due to genetic heterogeneity or to the uncertainty concerning the exact phenotype and clinical spectrum of BRR. More patients with macrocephaly, muscular weakness and presence of lipomas should be screened for mutations in the PTEN-gene in order to determine the phenotypic variability and try to establish diagnostic criteria for BRR.

P 51 Das Wolfram-Syndrom, ein Fallbericht

D. Ebert, H. Koch
Klinik: Kinderklinik, St. Marienhospital Vechta

Das Wolfram oder DIDMOAD-Syndrom ist eine autosomal-rezessive neuro-degenerative Erkrankung. Es ist durch eine Optikusatrophie, juvenilen Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, zerebelläre Ataxie, Taubheit, und Anomalien der ableitenden Harnwege charakterisiert. Als Ursache gelten Mutationen im Wolframin-Gen (Chromosom 4p16).

Bei unserem Patienten, Jahrgang 1984, wurde im Alter von 3 Jahren ein insulin-abhängiger Diabetes mellitus diagnostiziert. Im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung fiel eine bilaterale Optikusatrophie auf. Unter der Verdachtsdiagnose Wolfram-Syndrom wurde eine Hörtestung durchgeführt. Es zeigte sich eine Hochton-schwerhörigkeit. Andere Symptome des Wolfram-Syndroms fehlten, so daß die Diagnose nicht weiter bestätigt werden konnte. Mit 7 Jahren kam es erstmals zu komplexen Partialanfällen. Die bilaterale Optikusatrophie hatte mittlerweile zu einer vollständigen Erblindung geführt. Mit 13 Jahren trat während eines fieberhaften Atemwegsinfektes eine oropharyngeale Dysphagie und eine zerebelläre Ataxie auf. Kernspintomographisch zeigte sich eine olivopontozerebelläre Atrophie. Dieser Befund ist typisch für das Wolfram-Syndrom. 1999 konnte schließlich die Diagnose Wolfram-Syndrom molekulargenetisch gesichert werden (homozygote Mutation Q366X). Ein Diabetes insipidus oder Harnwegsanomalien sind bisher nicht aufgetreten.

P 52 Hydrocephalus und Nystagmus, Leitsymptome für eine infantile maligne Osteopetrose

K. Marquard¹), H. Wörle¹), E. Koscielniak¹), H. Berendonk²), R. Keimer¹), B. Köhler¹)
Pädiatrisches Zentrum Olgahospital, 1) Kinderklinik, 2) Radiologisches Institut; Stuttgart

Allgemeines: Bei der infantilen Osteopetrose liegt eine Funktionsstörung der Osteoklasten bei normaler Funktion der Osteoblasten vor. Durch den gestörten Knochenabbau bei intakter Knochenbildung kommt es zu einer Verdrängung des Knochenmarkes mit extramedullärer Blutbildung und sekundärer Hepatosplenomegalie. Neurologische Symptome entstehen durch Einengung knöcherner Foramina am Schädel als Folge einer Verdickung des Knochens mit Kompression neuraler Strukturen.

Fallbeispiel: Wir berichten über einen Säugling, bei dem im Alter von 2 Monaten ein Nystagmus und 6 Wochen später ein ventilpflichtiger Hydrocephalus auftrat. Eine rachitische Stoffwechsellage mit

erhöhter alkalischer Phosphatase führte zu einer entsprechenden radiologischen Diagnostik mit Sicherung der Diagnose einer infantilen Osteopetrose und zu der im Moment einzig möglichen kurativen Therapie, der Knochenmarkstransplantation.

Fazit: Obwohl die infantile Osteopetrose eine Knochenerkrankung ist, stehen in der frühen Säuglingszeit häufig neurologische Symptome im Vordergrund. Insbesondere bei ätiologisch ungeklärtem Nystagmus oder Hydrocephalus sollte an eine Osteopetrose gedacht werden. Die Diagnose muß früh gestellt werden, um durch eine Knochenmarkstransplantation irreversible neurologische Schäden zu verhindern.

P 53 Fokale Polymicrogyrie bei einem Patienten mit vermuteter Monosomie 21 re-diagnostiziert als unbalancierte Translokation t(18p;21q)

G.P.Ramelli¹, A. Bragheti², L. Remonda³, H. Hirsiger⁴, H. Moser⁵
Kinderabteilung¹, Abt. Radiologie², Ospedale San Giovanni Bellinzona,
Abt. Neuroradiologie³, Pathologisches Institut⁴, Medizinische Genetik, Kinderklinik⁵ Universität Bern, Schweiz.

Einführung: Neuronale Migrationsstörungen treten zumeist sporadisch auf und ihre Ursache ist meistens unbekannt. Ein Zusammenhang zwischen verschiedenen chromosomalen Anomalien und neuronalen Migrationsstörungen wurde in mehreren Arbeiten erwähnt. Die Polymicrogyrie ist eine Migrationsstörung, welche zu einer abnormen Verteilung der Neuronen in der Cortex führt. Wir berichten über einen Säugling mit vermuteter Monosomie 21, re-diagnostiziert als "de novo" unbalancierte Translokation t(18p;21q), bei welchem im MRT eine fokale Polymicrogyrie in der rechten sylvischen Fissur gefunden wurde.

Kasuistik: Der Säugling wurde nach einer unauffälligen Schwangerschaft mittels Kaiserschnitt entbunden. Die Familienanamnese war unauffällig. Mit 11 Monaten wurde der Säugling wegen einer spastischen Hemiparese links hospitalisiert. Er war in einem gutem Allgemeinzustand. Größe 70 cm, Gewicht 7,6 Kg und Kopfumfang 43.7 cm (alle Masse unterhalb der 3 Perzentile). Er zeigte einige dysmorphe Zeichen wie grobe Gesichtszüge, breite Nasenwurzel, gotischer Gaumen und kurzer Hals. Neurologisch fand man eine spastische Hemiparese links, eine Mikrozephalie und kurzer Augenkontakt. Die MRT zeigte eine fokale corticale Anomalie im Bereich der rechten sylvischen Fissur in der fronto-parietalen Region, mit unregelmässig verdicktem Cortex. Die zytogenetische Untersuchung von peripheren Lymphozyten zeigte einen männlichen Karyotyp mit 45 Chromosomen. Die Fluoreszenz in situ Hybridisation (FISH) zeigte unerwartet ein breites Signal auf dem deletierten kurzen Arm des Chromosoms 18. Der Befund war eine partielle Monosomie beider Chromosome und betraf den distalen Teil des kurzen Chromosoms 18 sowie den kurzen und proximalen Arm des Chromosoms 21. Der Karyotyp der Eltern war unauffällig.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Die meisten Fälle von neuronaler Migrationsstörung sind sporadisch und akquiriert. Einige Migrationsstörungen sind durch chromosomale Anomalien verursacht, insbesondere vom Chromosom 17p, wo ein Gen für die Lissencephalie liegt. Anomalien der Gyrierung wurden auch bei Trisomie 18, Trisomie 21 und bei Deletion von 4p beschrieben. Nach unserer Kenntnis wurde bisher kein Zusammenhang mit einer Deletion von Chromosom 18 und 21 beobachtet. Dieser Fall zeigt, dass auf den Chromosomen 18 und 21 wahrscheinlich auch Gene liegen, welche für den Migrationsprozess zuständig sind.

P 54 Rezidivierende multilokuläre Hirninfarkte, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und infratentorieller Hirntumor bei einem 11jährigen Knaben mit Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica mutilans Hallopeau-Siemens

P. Weber¹, M.P. Gianinazzi², K. Meffert-Ruf¹, D. Bolz¹, W. Radü³, J. Lütschg¹
1. Universitätskinderspital beider Basel, 2. Ospedale Civico 3. Kantonsspital Basel

Wir berichten über einen 11jährigen Knaben mit schwerer Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica mutilans Hallopeau-Siemens mit assoziierter zerebraler Symptomatik. Im Alter von 9 Jahren entwickelte der Junge rezidivierende links-, wie rechtsseitige Paresen und eine Verstärkung der Sprechstörung. Diagnostisch fanden sich in der Kernspintomographie multiple Hirninfarkte und im Angio-MRI eine hochgradige Stenose der A. carotis interna links, eine Stenose der A. carotis interna rechts, der A. cerebri media rechts und ein Verschluss der A. cerebri anterior rechts. Dopplersonographisch bestand der Verdacht auf einen Kollateralkreislauf über die kleinen corticalen und meningealen Gefässe, im Angio-MRI fanden sich aber keine Zeichen eines Moya-Moya-Syndroms. Auch im EEG konnte kein positives re-build-up-Phänomen als Hinweis auf ein Moya-Moya-

Syndrom nachgewiesen werden. Die differentialdiagnostische Abklärung erbrachte erhöhte Antiphospholipid-Antikörper-Titer, so dass die deskriptive Diagnose einer Moya-Moya-like-Vaskulopathie bei positivem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom gestellt wurde.

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung präsentierte sich nach zwei Jahren in der bildgebenden Diagnostik zusätzlich ein den Hirnstamm infiltrierender zystischer Tumor.

Die Zusammenhänge zwischen der schweren genetischen Hauterkrankung, multilokulären cerebralen Gefäßstenosen und -verschlüssen mit rezidivierenden Hirninfarkten, einem positiven Antiphospholipid-Antikörpernachweis und der Entwicklung eines infratentoriellen Hirntumors werden diskutiert.

P 55 Lhermitte-Duclos-Syndrom, fehlgedeutet als sogenanntes „KISS-Syndrom

A. Gerber, J. Riedel, T. Lücke, K.H.P. Bentele

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitäts-Klinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg

Einführung: Beim Lhermitte-Duclos-Syndrom (LDS) führt ein zerebelläres Gangliozytom zu Kleinhirnfunktionsstörungen und Kopfschmerzen, seltener auch zu Symptomen des Hirndrucks. Der Altersgipfel des LDS liegt in der 3. bis 4. Lebensdekade; über Kinder mit LDS existieren lediglich Einzelfallberichte (3). Eine Assoziation mit dem Cowden-Syndrom, einer Phakomatose, die mit Karzinomen der Schilddrüse, der Brustdrüse und des Dickdarms einhergeht, scheint zu bestehen (2). Ein Genlokus ist derzeit noch nicht bekannt.

Der Begriff „KISS-Syndrom“ steht für „Kopfgelenks-induzierte Symmetrie-Störung“. Es handelt sich um eine Pseudodiagnose, die immer häufiger bei Säuglingen und Kleinkindern mit Haltungsasymmetrien und unspezifischen neurologischen und allgemeinen Symptomen gestellt wird. „Neuronale Blockaden“ im atlanto-okzipitalen Gelenk werden als Ursache angeschuldigt und sollen mit chiropraktischer Manipulation am Atlas gelöst werden.

Falldarstellung: Unsere Patientin wurde seit dem 9. Lebensmonat bei zunehmendem Schiefhals mit Kopfwendung nach rechts unter der Diagnose „KISS-Syndrom“ behandelt. Später entwickelte sie eine progrediente, armbetonte Hemiparese links. Erst als im Alter von 3 Jahren Bulbärhirnsymptome auftraten, wurde mittels NMR der Tumor mit einer Ausdehnung vom linken Kleinhirn bis ins Halsmark (C3) diagnostiziert. Der Kleinhirnanteil konnte komplett reseziert werden, der untere Tumoranteil wurde mittels Duraerweiterungsplastik palliativ versorgt.

Bei der letzten NMR-Kontrolle wurde keine Progredienz gesehen. Dennoch bleibt zu diskutieren, ob eine Bestrahlung angeschlossen werden sollte, die als einzige weitere Therapieoption neben der Operation gilt (1).

Schlussfolgerung: 1. Auch wenn das LDS typischerweise erst im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt vorkommt, sollte es bei entsprechenden (cerebellären) Symptomen im Kindesalter bedacht werden. 2. Die Pseudo-Diagnose „KISS-Syndrom“ kann die Diagnose gravierender Erkrankungen gefährlich verzögern.

Literatur: 1) Marano, SR et al (1988): Recurrent Lhermitte-Duclos disease in a child. J Neurosurg 68: 599-603; 2) Murata, J et al (1999): Dysplastic gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) associated with Cowden disease. J Neurooncol 41: 129-36; 3) Verdu, A et al (1998): Enfermedad de Lhermitte-Duclos en un niño de 10 años: evolución clínica y de la neuroimagen desde del período neonatal. Rev Neurol 27: 597-600

P56 Neonatales Aicardi-Goutières Syndrom (AGS) ohne Erhöhung von alpha- Interferon?

M. Baethmann¹, H. Vielhaber¹, J. Schaper², P. Lebon³, T. Voit²

¹ Kinderklinik an der Lachnerstraße München, ² Universitätskinderklinik Essen, ³ Hôpital St. Vincent de Paul, Paris

Das Aicardi-Goutières Syndrom ist eine im Säuglingsalter auftretende, heterogene autosomal rezessiv vererbte progressive Enzephalopathie, die durch sekundäre Mikrozephalie, Basalganglienverkalkungen, chronische lymphozytäre Liquorpleozytose und eine Erhöhung des - Interferon im Liquor gekennzeichnet ist. Die hier vorgestellte Patientin ist das zweite Kind ihrer gesunden unverwandten Eltern. Sie wurde nach unauffälliger Schwangerschaft am Termin komplikationslos geboren (GG 3000 g). Postpartal fiel sie durch zunehmende Zitterigkeit, Übererregbarkeit, Hypertonie der Extremitäten mit eingeschlagenen Daumen, eine überproportionale Gewichtsabnahme (300g in 3 Tagen) sowie durch eine Thrombozytopenie (minimal 53000/µl) auf. Schädelsonographisch zeigten sich am 4. Lebenstag eine multizystische Germinolyse sowie multiple punktförmige Hyperechogenitäten periventrikulär. Serologisch und durch PCR aus Urin, Blut und

Liquor ergab sich kein Hinweis auf eine konnatale Infektion mit CMV, Toxoplasmen, Listerien, Röteln, Herpes, Varizellen, Echo- oder Coxsackie Viren. Im Liquor fanden sich 186/3 Zellen (96% lymphomonozytär) (normal bei NG < 150/3). Am 8. Lebenstag wurde das Kind komatös und respiratorisch insuffizient. Sie zeigte im Verlauf massive neurologische Auffälligkeiten mit Tetraspastik, sekundärer Mikrozephalie, Irritabilität, Krampfanfällen und fehlender Kontaktaufnahme.

Die Schädelsonographie hatte nach Beginn der Enzephalopathie in den Thalami bds. flächige Echogenitätsvermehrungen gezeigt, die im Verlauf immer dichter wurden. Im MRT waren in der Capsula interna, im Thalamus und in den Kleinhirnhemisphären bds. in T1W signalreiche und in T2W teils signalreiche, teils signalarme, teils scharf, teils unscharf begrenzte Herdbefunde zu erkennen. Ein 4 Wochen später angefertigtes CT zeigte Basalganglienverkalkungen. Die lymphozytäre Liquorpleozytose wurde bei Kontrollpunktionen bestätigt. Hingegen war das α -Interferon in Blut und Liquor im Normbereich. Die Kombination von klinischer Symptomatik und neuroradiologischen Veränderungen, die den Befunden von 3 unserer Patienten mit AGS und Kopplung zum Genort auf Chromosom 3 stark ähnelten, war bei fehlendem Hinweis auf eine Infektion vereinbar mit einem Aicardi-Goutières Syndrom.

Da bisher erst eine Form des AGS auf molekularer Ebene zugeordnet werden konnte, ist die diagnostische Bedeutung des erhöhten α -Interferons im Liquor noch unklar.

Poster VI: Stoffwechsel

P 57 Neue Methode zur Diagnostik peroxisomaler Erkrankungen über die Bestimmung überlangkettiger Fettsäuren und von Phytansäure im Serum mittels LC/APCI-MS

H. Korall, M. Göggerle

Zentrum für Stoffwechselfeldiagnostik Reutlingen GmbH, Reutlingen

Der Verdacht einer peroxisomalen Erkrankung stellt sich bei folgender Klinik: auffälliger Phänotyp, Fehlbildungen, Gedeihstörung, Krampfanfälle, schwere neurologische Störungen, psychomotorische Retardierung, Leberschädigung, später Blindheit und Taubheit. Erhöhte Pipecolinsäure im Urin-Screening mittels Tandem Massen Spektrometrie kann ein Indikator für das Vorliegen einer peroxisomalen Erkrankung sein. Die anschließende Diagnostik und Differenzierung der peroxisomalen Erkrankung erfolgt über die Quantifizierung der überlangkettigen, unverzweigten Fettsäuren sowie der Phytansäure im Serum, die bei folgenden Erkrankungen erhöht sind: Zellweger-Syndrom, neonatale Adrenoleukodystrophie und Refsumerkrankung. Methodik: Freie Fettsäuren (Phytansäure und C22:0 - C26:0) werden durch alkalische Hydrolyse von 200 μ L Serum gewonnen und mit Heptan extrahiert. Die Heptanphase wird verdampft, der Rückstand in Methanol gelöst und in das LC/APCI-MS injiziert. Die überlangkettigen Fettsäuren werden im Negativ-Ionen-Modus als [M-H]⁻-Peaks nachgewiesen. Die Probenaufbereitung dauert 2 ½ Stunden, die Analysenzeit 10 Minuten. Die Nachweisgrenzen sind 4 nmol/L für die Phytansäure und 15 nmol/L für die überlangkettigen Fettsäuren. Ergebnis: Diese neue und rasche Analytik mittels LC/APCI-MS ermöglicht eine schnelle Diagnose peroxisomaler Erkrankungen im erweiterten selektiven Screening über die Bestimmung der Phytansäure, der Cerotinsäure und der ratios C24:0/C22:0 und C26:0/C22:0.

P 58 Zunehmende genotypische Varianz des Glukosetransporter(GLUT1)-Defektes

E. Guertzen, T. Voit, J. Klepper

Universitäts-Kinderklinik Essen

Der Glukosetransport durch die Blut-Hirn-Schranke und damit die Glukoseversorgung des ZNS wird allein durch den Glukosetransporter GLUT1 vermittelt. Ein Defekt dieses Transporters führt zum Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt, einer epileptischen Enzephalopathie mit Entwicklungsverzögerung und komplexen Bewegungsstörungen. Weltweit sind mittlerweile annähernd 60 Patienten bekannt. Die Erkrankung kann durch eine ketogene Diät, welche dem ZNS Ketone als alternative Energiequelle zur Verfügung stellt, erfolgreich therapiert werden.

Methoden: Die Mutationsanalyse des GLUT1-Gens (1p35-31.3) wurde mittels single-stranded conformation polymorphism (SSCP), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und automatisierter DNA-Sequenzierung durchgeführt. Bei Auftreten oder Elimination von Schnittstellen wurden die Mutationen durch einen Verdau mit Restriktionsenzymen bestätigt.

Ergebnisse: Fünf bisher nicht beschriebene, heterozygote Mutationen – eine Missense-Mutation, eine Nonsense-Mutation und drei Insertionen im GLUT1-Gen - wurden nachgewiesen. Die Insertionen führten zu einer Verschiebung des Leserasters und, wie auch Nonsense-Mutation, zum Kettenabbruch durch Stop-Codons. Durch die heterozygote Missense-Mutation bei einem betroffenen

Vater und zwei Töchtern aus verschiedenen Ehen wurde die Möglichkeit einer autosomal-dominante Übertragung des GLUT1-Defektes nachgewiesen. Der resultierende Aminosäureaustausch (Gly91Asp) beeinträchtigt ein hochkonserviertes Leitmotiv zwischen Helix 2 und 3, welches als zytoplasmatische Verankerung des GLUT1-Proteines dient.

Diskussion: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit bereits bekannten Mutationen eine ausgeprägte genotypische Heterogenität des Glukosetransporter(GLUT1)-Defektes. Typische Mutationen oder „hot spots“ konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Die heterozygoten Mutationen legen de-novo Mutationen oder eine autosomal-dominante Vererbung nahe. Art und Ort der Mutationen werden hinsichtlich der funktionellen Domänen des GLUT1-Transporters diskutiert.

P 59 Cytochrom-c-Oxidase-Mangel - ein variables Krankheitsbild dargestellt anhand von 13 Patienten

A. Schwerin, E. Wassmer, S.H. Green

Birmingham Children`s Hospital, Department of Paediatric Neurology, Birmingham, UK

Cytochrom-c-Oxidase-Mangel (COX-Mangel) ist ein seltenes Krankheitsbild aus dem Formenkreis der Atmungskettendefekte, das verschiedenste Symptome und Verlaufsformen zeigen kann.

Patienten und Methode: Vorgestellt werden 13 Patienten mit COX-Mangel, die im Birmingham Children`s Hospital in den Jahren 1992-1999 diagnostiziert und betreut worden sind. Die Diagnose wurde durch Analyse der Atmungskettenkomplexe im Muskel gestellt (offene Biopsie des Quadriceps femoris).

Ergebnisse: Alter bei Erkrankungsbeginn: 5 Patienten waren bereits in der Neonatalperiode auffällig, weitere 6 im Verlauf des 1. Lebensjahres, oft im Rahmen einer anderen Erkrankung (Virusinfekt).

Häufige Symptome: respiratorische Probleme (11), akute metabolische Krise (10), muskuläre Hypotonie (8), Entwicklungsretardierung (6), Hepatomegalie (6), epileptische Anfälle (5), Enzephalopathie (5), Gedeihstörungen (5), Ophthalmoplegie (4).

Seltenere Symptome: intrauterine Wachstumsretardierung (2), Frühgeburt (2), Arthrogryposis (2), Ataxie (1), Dystonie (1), Nystagmus (1), Myopathie (1), Kardiomyopathie (1), Makrocephalus (1).

In der Regel wurde eine Kombination verschiedener Symptome gefunden.

Verlauf: Eine transiente Form wurde bei 2 Patienten diagnostiziert. 2 Kinder verstarben in der Neonatalperiode, weitere 5 starben vor dem 5. Lebensjahres. 6 Patienten leben noch im Alter von 1, 4, 5, 7 und 28 Jahren.

Lactat im Serum war 1.5 - 15.3 mmol/l, im Liquor war 1.3 - 9.7 mmol/l.

Biopsie: COX-Aktivität in Muskel und Fibroblasten bei 5 Patienten erniedrigt,

COX-Aktivität im Muskel erniedrigt und in Fibroblasten normal bei 8 Patienten.

Mitochondriale-DNA: SURF1-Genmutation heterozygot bei 1 Patienten, homozygot bei 3 Patienten.

Schlussfolgerung: Der COX-Mangel zeigt eine große Variabilität im klinischen Erscheinungsbild und Verlauf. Die meisten Patienten werden auffällig entweder in der Neonatalzeit oder während des ersten Lebensjahres im Rahmen einer akuten Krise, bei der verschiedenste neurologische und/oder respiratorische Symptome im Vordergrund stehen können.

P59a Verbesserte CDG-Diagnostik durch die Untersuchung mehrerer Glykoproteine

J. Fang, V. Peters, R. Hackler, B. Assmann, J.R. Schaefer, G. F. Hoffmann

Universitäts-Kinderklinik, Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg

Der Begriff CDG (congenital disorders of glycosylation, ehemals carbohydrate deficient glycoprotein syndrome) umfasst eine Reihe angeborener multisystemischer Erkrankungen, die eine breite klinische Variabilität zeigen. Die isoelektrische Fokussierung (IEF) des Transferrins (TF) ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren. Während normale Seren hauptsächlich Tetrasialotransferrin und geringe Mengen an Di-, Tri-, Penta- und Hexasialotransferrin enthalten, zeigt Typ 1 eine Erhöhung von Di- und Asialotransferrin mit gleichzeitiger Erniedrigung von Tetrasialotransferrin. Typ 2 zeigt zusätzlich eine Erhöhung von Tri- und Monosialotransferrin. Eine weitere Differentialdiagnostik ist mittels IEF des Transferrins jedoch schwierig. Auch grenzwertig pathologische Bandenmuster erschweren manchmal die Diagnostik. Um die CDG-Diagnostik zu verbessern haben wir zwei weitere Glykoproteine (α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin) bei CDG Patienten systematisch mittels IEF im PhastSystemTM untersucht.

Bei 16 Patienten wurde die IEF von Transferrin, α_1 -Antitrypsin und von α_1 -Antichymotrypsin durchgeführt. Basierend auf der IEF des Transferrins, Enzymaktivitätsbestimmungen und Mutationsanalysen wurden diese Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe I (n=5) umfasst Patienten mit bestätigtem CDG (4 CDG-Ia und 1 CDG-Ic); Gruppe II (n=5) umfasst Patienten mit ungeklärten

Glykosylierungsstörungen; Gruppe III (n=6) umfasst Patienten mit grenzwertig pathologischen IEF-Bandenmustern des Transferrins. 164 Proben von Patienten, bei denen ein CDG ausgeschlossen wurde, dienten als Kontrolle.

Alle Patienten mit bestätigtem CDG und alle Patienten mit ungeklärten Glykosylierungsstörungen zeigten auffällige IEF-Bandenmuster bei allen drei Glykoproteinen. Ein genereller Glykosylierungsdefekt konnte somit bestätigt werden. Weiterhin läßt sich mittels IEF des α_1 -Antichymotrypsins CDG-Ic deutlich von CDG Ia unterscheiden. Bei den sechs Patienten mit grenzwertig pathologischen Bandenmustern des Transferrins konnten keine Veränderungen bei der IEF des α_1 -Antitrypsins gezeigt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Diagnostik durch die Kombination aller drei Glykoproteine wichtige zusätzliche Informationen enthält. Eine weitere Differenzierung einiger Typen (CDG Ia und Ic) ist möglich und die Diagnose CDG kann bei Patienten mit ungeklärten Glykosylierungsstörungen bzw. bei Patienten mit grenzwertig pathologischen IEF-Bandenmustern des Transferrins entweder bestätigt oder abgeschwächt werden.

P 60 CDG Typ Ia: benigne Verlaufsvariante mit spät einsetzender Kleinhirnatrophie ohne Mitbeteiligung weiterer Organsysteme

M. Döbler-Neumann, W. Küker, H. Stibler, I. Krägeloh-Mann

Abteilung Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie, Universitätskinderklinik Tübingen

Das CDG Typ Ia (congenital disorder of glycosylation) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welcher eine Glykosylierungsstörung der N-glykosidisch gebundenen Glykoproteine zugrundeliegt. Der Typ Ia ist die häufigste Form unter den bisher definierten CDG's und weist die klinischen Merkmale einer Multisystemerkrankung auf.

Insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter kann eine Mitbeteiligung innerer Organe lebensbedrohlich sein. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine mentale, sprachliche und motorische Entwicklungsstörung. Neurologisch steht eine Ataxie im Vordergrund. Im späteren Kindes- und Jugendalter kommen gewöhnlich eine Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems sowie retinale Veränderungen hinzu. Beim CDG Typ Ia besteht eine Defizienz der Phosphomannomutase 2, ein Enzym welches für die Synthese der GDP-Mannose notwendig ist. Das verantwortliche Gen konnte 1997 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16 lokalisiert werden.

Wir berichten über ein 11jähriges Mädchen mit einem außergewöhnlich gutartigen Krankheitsverlauf bei molekulargenetisch gesichertem CDG Ia. Es wurden 2 verschiedene Mutationen im PMM2 Locus nachgewiesen (N216I/V231M). Geburt und Neonatalzeit verliefen unauffällig. Im Alter von 2 Monaten fiel ein Einwärtsschielen auf. Das freie Laufen wurde mit knapp 4 Jahren erlernt. Trotz vorhandener Ataxie stabilisierte sich das freie Gehen im weiteren Verlauf, so dass auch längere Wegstrecken problemlos ohne Hilfe bewältigt werden können. Die kognitiven Fähigkeiten liegen im Bereich einer Lernbehinderung (IQ bei 70 im Alter von 6 und 9 Jahren, Kaufmann ABC). Sprachverständnis und kommunikative Fähigkeiten sind gut, die Sprache ist langsam und dysarthrisch. Eine kraniale Computertomographie im Alter von 9 Monaten ergab keine relevanten Pathologika, insbesondere keine morphologischen Auffälligkeiten im Bereich des Kleinhirns. In weiteren CT- bzw. NMR-Kontrollen im Alter von knapp 4 resp. 9 Jahren fanden sich die typischen Zeichen einer progressiven cerebellären Atrophie, welche jedoch nicht mit einer klinischen Verschlechterung einhergingen. Elektrophysiologische Untersuchungen (SEP, NLG, ERG) im Alter von 10 Jahren ergaben keine Hinweise für eine Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems oder der Retina. Soweit uns aus der Literatur bekannt, wurde das bei dieser Patientin vorliegende Mutationsmuster bisher nicht beschrieben. Um die Frage nach einer möglichen Genotyp-Phänotyp-Korrelation beantworten zu können sind weitere Mutationsanalysen bei Patienten mit CDG Typ Ia notwendig. Die neuroradiologischen Befunde legen die Vermutung nahe, daß der cerebelläre Volumenverlust beim CDG Typ Ia durch einen atrophischen Prozess bedingt ist.

60a Patienten mit Congenital Disorders of Glycosylation (CDG Typ X) unklarer Genese

V. Peters, G. Reiter, J.M. Penzien, R. Hackler, C. Körner, J. Fang, B. Assmann, J.R. Schaefer, J. Dechent, G.F. Hoffmann, P.H. Heidemann
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Congenital Disorders of Glycosylation (CDG, früher Carbohydrate Deficient Glycoprotein Syndrom) beinhalten eine Gruppe von autosomal rezessiv vererbten Multisystemerkrankungen infolge fehlerhafter Glykosylierung von Glykoproteinen. Enzymdefekte wurden für CDG Typ Ia, Ib, Ic, Id, Ie sowie IIa und IIb und den Fucose-Transporter beschrieben. Die Diagnostik von CDG erfolgt mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF) von Serumtransferrin.

Wir fanden zwei Patienten mit auffälligen, bisher nicht beschriebenen Transferrinmustern: ein zwei Jahre alter Junge mit Mikrocephalie, chronischer Diarrhö, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie und ein 1,5 Jahre alter Junge, bei dem Hydrocephalus mit Dandy-Walker-Malformation, Entwicklungsretardierung mit Muskelhypotonie und Myopathie sowie Gerinnungsstörungen im Vordergrund stehen.

Im Gegensatz zu einer normalen Serumprobe, die hauptsächlich aus Tetrasialotransferrin mit geringeren Mengen an Di-, Tri-, Penta- und Hexasialotransferrin besteht, zeigen beide Patienten eine deutliche Erhöhung der Di-, Mono- und Asialotransferrinbande. Während bei einem der beiden Patienten die Intensität der Banden von der Tetra- bis zur Asialotransferrinbande zunimmt, nimmt die Intensität, bei dem zweiten Patienten von der Tetra- bis zur Asialotransferrinbande ab. Alle bekannten Glykosylierungsdefekte konnten bei beiden Patienten ausgeschlossen werden. Untersuchungen zweier weiterer Glykoproteine, α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin, weisen auf einen generellen Glykosylierungsdefekt hin. Varianten in der Aminosäuresequenz konnten durch Neuraminidasebehandlung ausgeschlossen werden. Beide Patienten wurden als CDG Typ X Patienten klassifiziert. Da die schnell wachsende Gruppe der CDG eine immer breitere klinische Heterogenität zeigt, sollte CDG bei allen chronischen unklaren Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

P 61 Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD –Mangel: gutartiger klinischer Verlauf bei neubeschriebener Missense-Mutation

G. Hein 1, A.B.P. van Kuilenburg 2, W. Lehnert 3, A.H. van Gennip 2, P. Schweizer 1, N. Wagner 1, H. Kalhoff 1

1Kinderklinik Dortmund, Beurhausstr. 40, 44137 Dortmund; 2Lab. Genetic Metabolic Diseases, Emma Children's Hospital, Amsterdam; 3 Stoffwechsellabor der Universitätskinderklinik Freiburg

Der DPD-Mangel ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Pyrimidinmetabolismus, die eine Anhäufung von Thymin und Uracil in Urin, Plasma und Liquor zur Folge hat. Kinder mit komplettem DPD-Mangel zeigen eine breite phänotypische Varianz, leiden häufig an cerebralen Krampfanfällen und weisen nicht selten Mikrocephalie und eine psychomotorische Retardierung auf. Heterozygote Träger können bei Chemotherapie mit 5-Fluorouracil durch akute Toxizitätssymptomatik klinisch in Erscheinung treten.

Der vorgestellte türkische Patient ist das erste Kind zweitgradig konsanguiner Eltern (unauffällige Familien-, SS- und Geburtsanamnese). Mit 3 Monaten trat als unspezifische neurologische Symptomatik eine leichte allgemeine muskuläre Hypotonie auf. Auffällig in der Analyse der organischen Säuren war eine Thymin-Uracilurie, außerdem fanden sich erhöhte Konzentrationen von Thymin und Uracil in Plasma sowie im Liquor. Die DPD-Enzymaktivität befand sich unterhalb der Nachweisgrenze; beide Eltern wiesen eine DPD-Aktivität im heterozygoten Bereich auf. Die DNA-Sequenzanalyse des DPD-Gens unseres Patienten zeigte Homozygotie für die erstmalig in diesem Zusammenhang beschriebene Missense-Mutation 632A>G; die Mutationsanalyse der Eltern bestätigte Heterozygotie für die zur Aminosäuresubstitution Y211C führende Mutation. Unser Patient, inzwischen 18 Monate alt, zeigte unter krankengymnastischer Förderung bislang keine weitere klinische Symptomatik.

Bisher ist eine strenge Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp von Patienten mit DPD-Mangel nicht beschrieben. Der blande klinische Verlauf unseres Patienten könnte für einen milden Phänotyp dieser neubeschriebenen Missense-Mutation sprechen.

P 62 Familiärer Biotinidase-Mangel: Normale Entwicklung zweier Kinder trotz inkonsequenter niedrigdosierter Biotin-Gabe

M. Hubmann, G. Kluger, D. Pohla, M.C. Laub (t) (1), R. Baumgartner (2)
 1 Neuropädiatrische Abteilung Behandlungszentrum Vogtareuth
 2 Universitätskinderhospital beider Basel

Hintergrund: Der Biotinidase-Mangel ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung(1), die infolge fehlender Wiederverwertung von endogenem Biotin zu einem Biotin-Mangel und damit zu einem multiplen Carboxylase-Mangel führt. Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig da sonst schwere Schäden zu erwarten sind (psychomotorische Retardierung, Schwerhörigkeit und Optikusatrophie (1,2)).Bei frühzeitiger und konsequenter Substitution mit Biotin kann eine normale geistige Entwicklung erwartet werden (3).

Beim schweren Biotinidasemangel (<10 % Aktivität) wird eine lebenslange, tägliche Therapie mit Biotin zur Verhinderung neurologischer Schäden empfohlen (1). Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die notwendige Dosis der Substitution. Empfohlen sind 5mg Biotin pro Tag.

Kasuistik: Wir berichten über eine Familie, bei der eine Km-Mutation der Biotinidase mit stark verminderter Affinität der Biotinidase zu Biocytin festgestellt wurde: 2 von 5 Kindern (1 Mädchen: 11 Jahre; 1Junge: 6 Jahre) der Familie haben einen schweren Biotinidase Mangel mit ca. 2% Restaktivität, 3 Kinder (2 Mädchen 10 und 8 Jahre; 1 Junge 3 Jahre) sowie beide Eltern sind heterozygote Merkmalsträger. Vor Geburt des ersten Kindes hatte die Mutter 1 Totgeburt im 9.SS-Monat (V.a. Plazentainsuffizienz).

Das erste betroffene Kind (Mädchen; 11Jahre) der Familie wurde im Alter von 3 Monaten mit myoklonischen Anfällen in unserer Klinik vorgestellt, der Beginn der Substitution war nach Stellung der Diagnose im 4.Lebensmonat. Das zweite betroffene Kind (Junge; 6 Jahre) erhält seit der Säuglingszeit Biotin.

Trotz sehr unzuverlässiger Biotin-Gabe (teilweise nur 2x 5mg/Woche) in den letzten 10 Jahren erreichten beide Kinder im HAWIK altersentsprechend normale Leistungen. Ein Unterschied zu den heterozygoten Geschwistern konnte im HAWIK nicht festgestellt werden. Beide betroffenen Patienten haben ein normales NMR des Schädels und unauffällige AEP und VEP Befunde.

Diskussion/Schlussfolgerung:

Nach den Erkenntnissen in der Literatur ist eine lebenslange Therapie mit Biotin bei Biotinidase-Mangel notwendig. Unsere Patienten mit Biotinidase-Mangel zeigen trotz später und unzuverlässiger Substitution beide unauffällige Ergebnisse im HAWIK und haben ein regelrechtes kraniales NMR und unauffällige AEP und VEP Befunde.

Unsere Beobachtung zeigt, dass bei einer Restaktivität von ca 2% auch die unregelmäßige Gabe von 5 mg Biotin ausreicht, um die Entstehung eines Biotinmangels zu verhindern. Die schwere Symptomatik des Indexpatienten im Alter von 3 Monaten weist darauf hin, dass auch bei einer vorhandenen Restaktivität von ca. 2% innerhalb kurzer Zeit nach Geburt ein Biotinmangel entsteht und unterstreicht damit die Wichtigkeit des Neugeborenencreenings. Damit wird eine frühzeitige Diagnose und Therapie möglich und es können Spätschäden und lebensbefrohliche Erstmanifestationen verhindert werden.

Literatur: 1) R. Baumgartner, T. Suormala : Biotin-responsive multiple carboxylase Deficiency; in Fernandez: Inborn errors of metabolism; Springer Verlag1994; 240-245; 2) B. Wolf, G.S. Heard, KA Weissbecker, J Secor Mc Voy, RE Grier, RT Leshner: Biotinidase-deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis; Ann Neurol 1985; 18: 614-617; 3) J Warner-Rogers, SE Waisbren, HL Levy: Cognitive function in early treated biotinidase deficiency: follow up of children detected by newborn screening; Screening 1995; 4: 125-130

P 63 Indikation und Anwendung der ketogenen Diät im Kindesalter- Konsensuspapier des 1. Workshops Ketogene Diät, Essen 2000

J. Klepper, F. Baumeister, D. Ecker, K. Brockmann, B. Szczerbak, R. Santer, P. Burkart
 *Universitäts-Kinderklinik Essen

Die ketogene Diät ist eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät. Ihre erfolgreiche Anwendung bei pharmakoresistenten Epilepsien, dem Pyruvat-Dehydrogenasemangel und dem Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt ist in der Literatur gut belegt. Aus Deutschland sind bisher nur einzelne Berichte über den Einsatz der Diät bekannt, Indikation und Durchführung der Diät in den einzelnen Behandlungszentren sind uneinheitlich, Therapiekontrollen nicht standardisiert.

Im Rahmen eines Workshops trafen sich erstmals Anwender der ketogenen Diät in Deutschland. Daten von 55 derzeit mit ketogener Diät behandelten Patienten wurden mittels Fragebögen erhoben. Die Auswertung ergab ein gutes Ansprechen der Diät bei allen Patienten mit Pyruvat-Dehydrogenasemangel und Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt (n=16). In 8% der Epilepsiepatienten wurde der Erfolg der Diät als gut, in 39% als mäßig und in 53% als schlecht beurteilt (n=37). Die Compliance der Patienten beider Indikationsgruppen war trotz der einschränkenden Diät gut, die Nebenwirkungen gering (meist gastrointestinale Symptome, vereinzelt Nierensteine und erhöhte Blutfette).

Als Ergebnis des Workshops wurden Richtlinien zur Indikation und Durchführung der Diät erstellt und Protokolle standardisiert, um einen einheitlichen Behandlungsstandard sowie eine prospektive Beurteilung der Diät zu ermöglichen.

P 64 Häufige Mutationen bei Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ I, II und IIIA in Österreich

T.Kroepfl, I.Milos, K.Paul, E.Paschke

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Universität Graz, Österreich

Die Mukopolysaccharidosen sind eine heterogene Gruppe autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, die sich klinisch durch gestörte Skelettentwicklung, Vergrößerung visceraler Organe, progrediente psychomentele Retardierung und verkürzte Lebenserwartung äußern. In Europa wird die Mehrzahl der betroffenen Fälle durch Defekte der α -L-Iduronidase (MPS I, McKusick 252800), der -L-Iduronat-2-sulfat-Sulfatase (MPS type II, McKusick 309900) und der Heparan-N-Sulfatase (MPS IIIA, McKusick 252900) hervorgerufen. Da verschiedene Mutationen bisher in einzelnen europäischen Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlicher Frequenz nachgewiesen wurden stützt sich ihre Routinediagnostik vorwiegend auf biochemische Methoden.

Wir untersuchten die Häufigkeit von bekannten, vor allem in Europa vorkommenden Mutationen an 57 in Österreich diagnostizierten Patienten mit MPS I, II und IIIA. Bei MPS I zeigten 18 von 38 Allelen (47%) die Mutationen Q70X, W402X und A327P. Dabei konnten 6 von 19 Genotypen definiert werden. Bei MPS IIIA zeigten 10 von 32 Allelen (31%) die Mutationen R74C und R245H. 2 Patienten (6,2%) waren homozygot für R245H. Zusätzlich trugen 3 Allele die Mutation N389K. Eine Mutation, S66W, die besonders häufig in Italien beschrieben wurde konnte nicht gefunden werden. Für MPS II konnten wir nur in einem von 16 Patienten eine in Europa relativ häufige Mutation beschreiben, R88H. Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass vor allem für MPS I und IIIA eine auf PCR basierende Restriktionsanalyse für häufige Mutationen (W402X und Q70X für MPS I und R74C und R245H für MPS IIIA), nicht aber für MPS II zweckmäßig ist. Es ist daher sinnvoll diese Methode, zusätzlich zur Enzymdiagnostik und noch vor einer vollständigen Genotypanalyse durchzuführen.

P 65 Leukoenzephalopathie mit schwindender weißer Substanz – ein neuer Fallbericht

J. Schmidt, A. Seitz*, St. König

Universitäts- Kinderklinik, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Universität Heidelberg,*Institut für Radiologie, Abt. f. Neuroradiologie, Universität Heidelberg

In der Universitätskinderklinik Mannheim wurde ein 4-jähriger Patient wegen einer im Anschluß an einen Sturz neu aufgetretenen Ataxie vorgestellt. Eine diagnostisch durchgeführte Kernspintomographie des Schädels ergab symmetrisch konfigurierte Marklagerveränderungen, eine Balkenhypoplasie sowie eine diskrete Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume und ein fast vollständiges Fehlen der weißen Substanz. Auffällig waren des Weiteren eine Erhöhung der Aminosäure Glycin im Liquor, eine unterhalb der Altersnorm liegende Nervenleitgeschwindigkeit des N.peroneus. Weitere diagnostische Untersuchungen waren unauffällig. Die Kombination aus der Anamnese dieses 4-jährigen Patienten, dessen motorische und geistige Entwicklung bis auf eine leichte Störung der Grob- und Feinmotorik sowie einer leichten Sprachentwicklungsverzögerung bisher unauffällig waren und dessen einziges Symptom derzeit eine Gangataxie ist, sowie die magnetresonanztomographischen Aufnahmen und die Untersuchung des Liquor mit einer auffälligen Erhöhung des Glycin- Wertes entsprechen den beschriebenen Merkmalen einer Leukoenzephalopathie mit schwindender weißer Substanz (van der Knaap 1998). Diese Erkrankung wurde bisher lediglich an 29 Patienten (m=f) erstmals im Jahre 1993 von Hanefeld et al, 1993 beschrieben.

65a Neurotransmitter-Störung: schwere neonatale Verlaufsform mit Fieberschüben, progredienter Dystonie und Krampfanfällen

C. Jansma, N. Afsar, G. Stoltenburg-Didinger¹, G.F. Hoffmann², R. Rossi
 Kinderklinik Krankenhaus Neukölln, Mariendorfer Weg 28, D-12051 Berlin

¹Institut für Neuropathologie der FU-Berlin; ²Stoffwechszentrum der Universitäts-kinderklinik Heidelberg

Fallbericht: Wir berichten über das erste Kind mehrfach konsanguiner türkischer Eltern. Das einzige Kind der Schwester des Kindsvaters verstarb mit 2 Jahren an einer ungeklärten Enzephalopathie mit Dystonie und therapieresistenten Krampfanfällen.

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt erste stationäre Aufnahme unserer Patientin mit 3 Wochen wegen anhaltender Trinkschwäche. Zu diesem Zeitpunkt neben ausgeprägter Schläfrigkeit mittelgradige muskuläre Hypotonie, im Verlauf dann rezidivierende Fieberschübe, progrediente Dystonie mit Opisthotonus (zunächst ohne Pyramidenbahnzeichen) und Blickwendung sowie renaltubuläre Natriumverluste. Bei progredienter Mikrozephalie und fehlender psychomotorischer Entwicklung keine Reaktion auf optische oder akustische Reize. Unauffälliges zerebrales MRT. Ab dem 3. Lebensmonat Krampfanfälle, initial relativ gutes Ansprechen auf Vigabatrin.

Mit 5 Monaten wurde das Mädchen zuhause tot aufgefunden. Als Todesursache wird eine Elektrolytentgleisung im Rahmen einer Gastroenteritis diskutiert.

Diagnostik: Bei ansonsten unauffälliger Stoffwechszdiagnostik ergab die Untersuchung der Neurotransmitter im Liquor wiederholt eine Erniedrigung der Hydroxyindolessigsäure und der Homovanillinsäure, aber Normwerte für L-Dopa und 3-Orthomethyl-Dopa bei erhöhtem Serum-Prolaktinspiegel. Die Aktivität der aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) lag im Normbereich. Die Analyse der Pterine ergab ebenso wie ein Phenylalaninbelastungstest Normalwerte. Ein Therapieversuch mit L-Dopa blieb erfolglos.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung des Gehirnes fielen neben einer beidseitigen Hippokampussklerose vor allem spongiöse Veränderungen in Serotonin-abhängigen Regionen auf: im Bereich des Nucleus ruber und – noch ausgeprägter – im Tegmentum sowie im Kleinhirnmarklager.

Diskussion: Sowohl die klinische Symptomatik wie auch die Störung im dopaminergen und serotoninergen Schenkel der Synthese der biogenen Amine sprechen am ehesten für einen Defekt im Pterinstoffwechsel oder der AADC, beides wurde jedoch ausgeschlossen.

Der biochemische Befund und die histologischen Auffälligkeiten korrelieren sehr gut, da die neurodegenerativen Veränderungen vor allem Serotonin-abhängige bzw. extrapyramidal-motorische Kerngebiete des Hirnstammes betreffen. Dies ist insofern ungewöhnlich, als es bisher kaum Beschreibungen der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei kindlichen Neurotransmitterdefekten gibt. Bemerkenswerterweise erscheint bei unserer Patientin die Substantia nigra intakt.

Poster VII: ZNS-Infektionen / Tumoren

P 66 Seltene Differentialdiagnose neurometabolischer und syndromaler Erkrankungen: die intrauterine Herpes-Simplex-Virus-Infektion

Th. Hoppen^{1,5}, A.M. Eis-Hübinger², M. Hansmann³, G. Enders⁴, M. Rister⁵, P. Bartmann¹

¹Universitäts-Kinderklinik; ²Med. Mikrobiologie u. Immunologie ; ³Universitäts-Frauenklinik Bonn

⁴Laborpraxis Stuttgart; ⁵Klinik f. Kinder- u. Jugendmedizin, Städt. Klinikum Kemperhof, Koblenz

Hintergrund: Frühe diaplazentare Infektionen des Feten mit Herpes simplex Virus (HSV) sind äußerst selten dokumentierte Erkrankungen. Überlebende Feten sind kaum bekannt.

Patient: In der 19. SSW wurde die Erstmanifestation einer genitalen HSV-Infektion einer Schwangeren lokal mit Interferon-beta behandelt. In der 34. SSW wurde beim Feten sonographisch ein Hydrozephalus bei sekundärer Mikrozephalie sowie eine beidseitige Mikrophthalmie festgestellt. Aus dem Fruchtwasser wurde HSV Typ 2 (HSV-2) isoliert sowie HSV-2-DNA durch PCR nachgewiesen. Bei der Mutter waren zu diesem Zeitpunkt HSV-2 (Glykoprotein G2)-spezifische IgG-Antikörper nachweisbar. Weitere virologische, bakteriologische und parasitologische Untersuchungen waren unauffällig. Nach 35 + 4 SSW wurde ein mit 2.130 g hypotrophes, und mit einem Kopfumfang von 29 cm mikrozephalas männliches Frühgeborenes spontan entbunden. Es fanden sich Hautabschürfungen und -vesikel, eine Hepatosplenomegalie und Mikrophthalmie. Zudem bestanden eine Enzephalomalazie mit ausgedehnter Parenchymdestruktion und eine beiderseitige Katarakt bei Makula- und Papillenaplasie. Die HSV-2-PCR war positiv in Augen- und Rachenabstrichen sowie Abstrichen von einer herpetischen Hautläsion, entnommen in den ersten 5 Lebenstagen, sowie im

Zottengewebe und Nabelschnursegment der Placenta. HSV-IgM-Antikörper waren im Nabelschnurblut festzustellen. Eine lokale und intravenöse Therapie mit Aciclovir wurde über 14 Tage durchgeführt. Das Kind zeigte eine ausgeprägte zentralmotorische Koordinationsstörung. Im 4. Lebensmonat entwickelte sich ein generalisiertes zerebrales Anfallsleiden. Im 9. Lebensmonat verstarb der Patient an Herz-Kreislaufversagen im Rahmen einer schweren Infektion des Respirationstraktes.

Ergebnisse: Dargestellt wird der Fall einer intrauterinen HSV-2-Infektion, wobei der Infektionszeitpunkt vermutlich zur Zeit der mütterlichen Erkrankung (19. SSW) lag. Trotz dieser sehr frühen Infektion kam es nicht zum intrauterinen Fruchttod.

Schlußfolgerung: Bei Verdacht auf eine primäre genitale HSV-2-Infektion, die serologisch erst mehrere Wochen nach der Erstmanifestation des genitalen Herpes nachweisbar ist, muß mit einer Virämie bei der Mutter gerechnet und eine systemische Therapie mit Aciclovir erwogen werden. Bei weniger gut dokumentiertem Schwangerschaftsverlauf oder fehlender Pränataldiagnostik sollte dieses Krankheitsbild in der Differentialdiagnose neurometabolischer bzw. syndromaler Erkrankungen im frühen Säuglingsalter Berücksichtigung finden.

P 67 Pachygyrie als Ausdruck einer Cytomegalie-Embryopathie

R. Schlößer, M. Pohl, H. Rabenau, V. v. Loewenich
Neonatologie und Virologie, Univ.-Klinikum, Frankfurt a.M.

Bei der 2.-grav. Mutter war seit 3 Jahren ein IgG-Titer (1:1280, IgM neg.) gegen Cytomegalie bekannt. Das Kind wurde scheinbar gesund geboren. Der Kopfumfang lag mit 32 cm an der 10%-Perzentile für das Gestationsalter von 38 Wochen. Mit 4 Monaten erlitt das Mädchen zwei länger dauernde Krampfanfälle. Im cerebralen Sonogramm fiel eine mäßige Erweiterung beider Seitenventrikel auf, deren Konturen unrund aussahen. Periventrikuläre Infiltrate ließen sich nicht nachweisen, wohl aber eine diskrete Mineralisierung der striären Arterien. Das Kind schied im Urin reichlich CMV aus, die PCR im Blut zeigte eine hohe Viruslast. In der MRT fanden sich eine ausgeprägte Pachygyrie sowie eine unvollständige Opercularisierung. In einer der Mutter in der 9. Schwangerschaftswoche abgenommenen und eingefroren asservierten Serumprobe ließ sich jetzt ein hoher CMV-IgM (1:5000) und -IgA-Titer (1:160), IgM neg., nachweisen. Offenbar war es zu einer Reaktivierung der mütterlichen Cytomegalie-Infektion in der Früh-Schwangerschaft gekommen. Das Kind wurde mit Ganciclovir, 15 mg / kg und Tag behandelt, 3 Wochen lang über einen Venenkatheter, dann mit 75 mg / kg und Tag peroral. Bei Beginn der Behandlung kam es zu einem Anstieg der Transaminasen, gleichzeitig zur Ausbildung einer Hepato-Spleno-Megalie und einer atypischen Pneumonie. Das Kind wirkte krank, erholte sich aber nach weiteren zwei Wochen unter der Therapie. Diese Episode wurde als eine Reaktivierung der kindlichen Cytomegalie gedeutet. Das Kind ist heute deutlich entwicklungsverzögert, vorallem motorisch, aber auch mental. Es bestehen diskrete Schluckschwierigkeiten. Die Patientin steht weiter unter antikonvulsiver Behandlung und erleidet immer wieder z.T. länger dauernde Krampfanfälle. Augenhintergrund und Gehör sind in Ordnung. Aus der Literatur sind uns bislang sieben Publikationen mit z.T. mehreren Fallbeschreibungen bekannt geworden, bei denen im Rahmen einer fetalen, oder besser gesagt wohl embryonalen CMV-Infektion eine Pachygyrie beobachtet wurde. Offenbar liegt hier tatsächlich eine CM-Embryopathie vor.

P 68 Enzephalitis und Erythema nodosum als Hauptsymptome einer Varizella-Zoster-Virus-Primärinfektion

M. Häusler¹, L. Schaade², S. Kemény³, V.Th. Ramaekers¹
Kinderklinik¹, Institut für Medizinische Mikrobiologie/Virologie² und Klinik für Neuroradiologie³ der RWTH Aachen.

Einleitung: Schwere Varizella-Zoster-Virus (VZV)-assoziierte ZNS-Erkrankungen (Myelitis, zerebrale Vaskulitis, Zerebellitis, Enzephalitis) ohne vesikuläre Hauterscheinungen wurden bisher erst bei wenigen Patienten mit VZV-Reaktivierung, nicht jedoch bei einer VZV-Primärinfektion beschrieben.

Fallbericht: Bei einem 16 Monate alten Mädchen mit Fieber, rechts-fokalem Krampfanfall und prolongierter Vigilanzstörung fanden sich magnetresonanztomographisch (MRT) links parietooccipital im Bereich der Mark-Rindengrenze sowie beidseits im Marklager schrankengestörte Entzündungsherde. Das Fieber und die Bewusstseinsstörung sprachen auf eine zunächst zweiwöchige Steroid- (2 mg/kg) und Aciclovirtherapie an. Jedoch nahmen die Marklagerläsionen zu. 8 Wochen nach Aufnahme trat zudem ein Erythema nodosum auf. Laborchemisch fand sich zeitgleich ein Anstieg von zirkulierenden Immunkomplexen und Anti-Purkinjenzellautoantikörpern im Blut. Daher erfolgte zwischen dem 3. und 7. Monat nach Erstvorstellung erneut eine orale Steroidtherapie,

wonach die Progression der ZNS Läsionen und das Erythema nodosum sistierten. Die Autoantikörper- und Immunkonzentrationen fielen ab. Die Diagnose einer VZV-Primärinfektion wurde durch den Nachweis einer IgG-anti-VZV-Serokonversion sowie einer intrathekalen IgG-anti-VZV-Synthese gestellt. Ein primärer Immundefekt bestand nicht.

Diskussion: Entzündliche ZNS-Läsionen können auch bei Fehlen typischer Hauteffloreszenzen auf einer VZV-Primärinfektion beruhen. Pathogenetisch sind neben dem direkt virusbedingten Schaden möglicherweise Autoimmunprozesse von Bedeutung. Insbesondere die im Verlauf progredienten Marklagerläsionen waren vermutlich Ausdruck eines Autoimmungeschehens. Dies legen das Ansprechen auf Steroide, die Laborbefunde und das Erythema nodosum als Vaskulitiszeichen nahe. Möglicherweise verhinderte, wie bei immundefizienten Patienten mit VZV-Reaktivierung bekannt ist, die Aciclovirtherapie das Auftreten von Hautvesikeln. Dies sollte bei empirischer Aciclovirtherapie bedacht werden.

P 69 Fatale Varizella-Zoster-Sepsis unter iatrogener Immunsuppression

M. Rose¹, E. Feldmann-Ulrich², R. Korinthenberg³, F. Ebinger¹, D. Rating¹

1) Universitätskinderklinik Heidelberg; 2) Kinderklinik Kohlhof, Neunkirchen, 3) Universitätskinderklinik Freiburg

Einleitung: Iatrogene Immunsuppression geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionskrankheiten und dazugehörige Komplikationen einher. Fallbericht: Wir berichten von einem 6 j. Jungen mit Gliom des Kleinhirns. Im Anschluss an eine Tumor-Teilresektion wurde der Patient unter Dexamethason entlassen; zeitgleich erkrankten seine Schwestern an Varizellen. Im Verlauf wurde der Junge unter dem Bild eines viralen Infektes im Krankenhaus aufgenommen und verstarb an einer fulminanten Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Sepsis. Fall 2 ist ein 8 j. Junge mit kontinuierlichem subklinischem Status epilepticus im Schlaf. Nach Erfolglosigkeit diverser Antikonvulsiva erfolgte eine Dexamethason-Therapie, worunter sich die klinische Anfallssituation und das EEG deutlich besserten. Sechs Wochen nach Beginn der Steroidtherapie kam es bei einer Mutter-Kind-Kur zu einer Varizellenexposition, woraufhin der Kurarzt 30 mg/kg KG Immunglobuline verabreichte. 17 Tage später erkrankte der Junge an Varizellen, zwei Tage später an einer VZV-Sepsis mit DIC, Begleithepatitis, Aspirationspneumonie und Enzephalitis mit Status epilepticus. Diskussion: Abwehrgeschwächte Kinder sind besonders von Komplikationen bei Kinderkrankheiten bedroht; 30% entwickeln nach VZV-Kontakt eine VZV-Sepsis. Die STIKO empfiehlt für immundefiziente Kinder postexpositionell binnen 96 Stunden VZV-Hyperimmunglobulin (1ml/kg KG i.v. oder 0,2-0,5 ml/kg KG i.m., max. 5 ml). Vor iatrogener Immunsuppression sollten die Patienten sowie ihre Umgebung aktiv gegen Windpocken geimpft werden; der gesamte Impfstatus sollte überprüft und angepasst werden.

P 70 Zerebrovaskuläre Verlaufsform einer Neuroborreliose mit Thalamusinfarkt

S. Karch, F. Ebinger, D. Rating

Abt. für Pädiatrische Neurologie, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Die Borreliose ist eine weltweit vorkommende Erkrankung, deren Erreger, die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, über verschiedene Zeckenarten auf den Menschen übertragen wird. Der Krankheitsverlauf kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden, wobei es im 2. und 3. Stadium häufig zu einer Mitbeteiligung des Nervensystems kommt. Die häufigsten neurologischen Symptome sind eine lymphozytäre Meningitis, Neuritis (v.a. des N. facialis) oder Radikulitis. Selten tritt eine durch Borrelien induzierte Vaskulitis auf, die zu Hirninfarkten führen kann. Obwohl die neurologische Manifestationsrate bei Kindern insgesamt höher als bei Erwachsenen ist, wurden – nach unserer Kenntnis - bisher nur fünf Fälle mit einem ischämischen Insult im Rahmen einer Neuroborreliose im Kindesalter beschrieben.

Wir berichten über ein 5-jähriges Mädchen, welches mit einer akut aufgetretenen linksseitigen zentralen Facialisparese und leichten Hemiparese bei uns vorgestellt wurde. Weiterhin bestand eine auffallende Müdigkeit ohne begleitende Symptomatik wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber. Anamnestisch konnte ein drei Monate zurückliegender Zeckenbiß im Nacken ohne Ausbildung eines Erythema chronicum migrans eruiert werden. In der kranialen MRT zeigte sich eine Schwellung von Putamen und Nucleus caudatus mit pathologischem Signalverhalten und Kontrastmittel-Anreicherung, einem ischämischen Infarkt entsprechend. Eine MR-Angiographie lieferte Hinweise für eine diskrete Einengung der rechten A. cerebri media. Laborchemisch fanden sich unauffällige Entzündungs-, Gerinnungs- und Vaskulitisparameter. Das Liquoreiweiß war erhöht, während Zellzahl, Liquorglukose und Laktat im Normbereich lagen. Serologisch ließen sich spezifische IgG- und IgM-Antikörper gegen Antigene von *Borrelia burgdorferi* im Liquor und Serum nachweisen, der Liquor-Serum-Index war

erhöht, und immunologisch war eine intrathekale IgG-, IgM- und IgA-Synthese erkennbar. Unter der 14-tägigen antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon kam es zu einer deutlichen Besserung der neurologischen Defizite.

Es handelt sich in unserem Fall um eine seltene Verlaufsform der Neuroborreliose, bei der eine zerebrale Vaskulitis zu einer Stenose der rechten A. cerebri media mit nachfolgender ischämischer Läsion im Thalamus führte. Als ursächlich für die Vaskulitis werden in der Literatur immunologische Prozesse diskutiert. Bei ätiologisch ungeklärten ischämischen Insulten im Kindesalter sollte in Zukunft an eine verursachende Neuroborreliose gedacht werden, da eine antibiotische Therapie in der Regel zu einer raschen Rückbildung der neurologischen Symptome führt bzw. eine weitere Progredienz der Erkrankung verhindern kann.

P 71 Der ungewöhnlich schwere Verlauf einer Neuroborreliose bei einem 9-jährigen Mädchen

C. Reitz¹, A. Diers¹, B. Böttcher², A. v Moers¹, C. Hübner¹

¹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Otto-Heubner-Centrum, Charité, Berlin

²Kinderklinik der Ruppiner Kliniken GmbH, Neuruppin

Hintergrund: Die Borreliose ist eine häufige, durch mit der Spirochete *Borrelia burgdorferi* infizierte Zecken übertragene Erkrankung. Bei einem verhältnismäßig hohen Durchseuchungsgrad der Zecken ist das Erkrankungsrisiko unter anderem aufgrund der geringen Cytopathogenese des Erregers relativ niedrig. Es gibt viele Manifestationsformen, von denen die häufigsten Erythema migrans, Arthritis, Meningitis und Hirnnervenlähmungen sind. In der Regel erfolgt eine komplette Remission, schwerere Verläufe mit Koma, Beatmung und lange persistierender Oculomotoriusparese bei immunkompetenten Kindern sind äußerst selten.

Fallbeschreibung: Ein 9-jähriges Mädchen wurde aufgrund einer seit 6 Wochen anhaltenden Appetitlosigkeit mit Kopfschmerzen und Müdigkeit vorgestellt. Eine Woche vor Aufnahme kam es wiederholt zu Erbrechen, Schwindel, Herabhängen des linken Augenlides und Doppelbildern. Die klinische Untersuchung war bis auf eine linksseitige Ptosis ohne pathologischen Befund. Die Laboruntersuchungen ergaben eine erhöhte Konzentration von Anti *Borrelia*-IgM im Serum (Westernblot) und oligoklonale Banden im Liquor. Die zu diesem Zeitpunkt angefertigte Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) waren unauffällig. Ein initiales Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte eine diffuse Verlangsamung. Nach 7 Tagen intravenöser Therapie mit Cefotiam und Aciclovir erlitt die Patientin zwei generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle und wurde innerhalb weniger Stunden komatös und beatmungspflichtig. Die intravenöse Therapie wurde mit Dexamethason, Cefotiam und Phenobarbital fortgesetzt. Ein MRT zeigte nun Zeichen einer Meningoenzephalitis mit generalisierter Ausprägung und Hirnnervenbeteiligung. Mittels ELISA waren Anti-Borrelien IgM und IgG nachweisbar. Die Intubation war für eine Dauer von zwei Tagen notwendig. In den folgenden Tagen blieb die Vigilanz beeinträchtigt obwohl sich der Zustand der Patientin zusehends besserte. Nach 17 Tagen antibiotischer Therapie litt die Patientin weiterhin unter einer bilateralen Oculomotoriusparese, Schwindel und transientser Inkontinenz. Zusätzlich kam es zur Ausprägung von Affektlabilität mit depressiver Tendenz. Ein drittes MRT zeigte jetzt den Befund einer generalisierten cerebralen Atrophie. Nach sechs Wochen wurde die Patientin in stabilem Allgemeinzustand mit weiterhin bestehender Oculomotoriusparese entlassen.

Schlußfolgerung: Trotz einer relativ guten Prognose der durch *Borrelia burgdorferi* hervorgerufenen Infektion wurden schwere Verläufe bei sonst gesunden Kindern beschrieben. Mit dieser Fallbeschreibung zeigen wir einen ungewöhnlich schweren Verlauf einer Neuroborreliose mit Koma, Beatmung und persistierender Oculomotoriusparese trotz spezifischer antibiotischer Behandlung. Obwohl die frühe Liquoranalyse möglicherweise negative Ergebnisse für *Borrelia burgdorferi* zeigt, muß diese Art der Infektion nach Ausschluß anderer Differentialdiagnosen wie Infektionen anderer Ursache, Infarkte und cerebralen Raumforderungen weiterhin in Betracht gezogen werden.

P 72 Hashimoto Enzephalitis – ein zu selten diagnostiziertes Krankheitsbild ?

B. v. Maydell, M. Kopp, F.D. Juengling, G. Komorowski, R. Korinthenberg

Klinik: Universitäts-Kinderklinik Freiburg und Abteilung für Nuklearmedizin

Als Hashimoto-Enzephalitis bezeichnet man eine Enzephalopathie, die im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis auftritt. Klinisch kann es zu variablen Symptomen wie Anfällen, neuropsychiatrischen Veränderungen oder zerebellären Störungen kommen. Pathogenetisch werden Autoimmunphänomene postuliert.

Wir stellen zwei 14 Jahre alte Patienten vor, bei denen es anamnestisch zu Anfällen, Ataxie, einer Wesensänderung im Sinne einer mentalen Verlangsamung und eines kindischen Verhaltens und visuellen Halluzinationen gekommen war. Patient 1 (m) war vor Erkrankungsbeginn gesund gewesen, Patient 2(w) hat ein Down's-Syndrom. Eine ausführliche infektiologische, immunologische und metabolische Diagnostik ergab bei beiden Patienten eine deutliche Erhöhung der Schilddrüsenperoxidase-Antikörper, ansonsten Normalbefunde. Patient 1 war euthyreot, Patient 2 hypothyreot. In der Sonographie zeigte sich eine mäßig vergrößerte Schilddrüse mit inhomogen verminderter Echogenität passend zum Bild einer Thyreoiditis bei Patient 1, die Schilddrüsenszintigraphie war ebenfalls vereinbar mit dieser Diagnose beim selben Patienten. Patient 1 hatte ein normales MRT, Patient 2 periventrikuläre Signalanhebungen. Zerebrale PET-Untersuchungen zeigten bei beiden Patienten ausgedehnte kleinfleckig-hypometabole Areale. SPECT-Untersuchungen zeigten fronto-basal betonte Perfusionsminderungen, vereinbar mit vaskulitischen Veränderungen. Wir begannen nach einer Urbason-Stoßtherapie eine Dauertherapie mit Decortin bei beiden Patienten. Bereits durch die Stoßtherapie kam es zu einer deutlichen Besserung des neuropsychologischen Befundes, der Ataxie und der Anfallsituation bei beiden Kindern. Die Verlaufsuntersuchung bei Patient 1 ergab 8 Wochen nach Therapiebeginn eine fast vollständige Normalisierung des zerebralen Glukosestoffwechsels sowie der zerebralen Durchblutung. Zusammenfassend stellt die Hashimoto Enzephalitis eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der Enzephalopathie dar. Da dieses Krankheitsbild gut auf Steroide anspricht, ist es empfehlenswert, bei Bildern einer unklaren Enzephalopathie sowohl eine allgemeine Schilddrüsendiagnostik als auch die Bestimmung von Schilddrüsenautoantikörpern durchzuführen.

P 73 Foudroyanter Verlauf einer subakut-sklerosierenden Panenzephalitis

St. Köster, B. Gehring, R. Neumann, D. Petersen, J. Sperner, U. Thyen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der MUL, Lübeck

Einführung: Die Subakut Sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) stellt eine Spätkomplikation einer Maserninfektion dar, verursacht durch die Persistenz und Vermehrung von genetisch veränderten Masern-Virus Partikeln im zentralen Nervensystem. Wir präsentieren den Fall einer SSPE mit rasch fortschreitendem Verlauf mit Progredienz der Erkrankung von Stadium 1 zu Stadium 3 innerhalb von 10 Wochen trotz einer frühzeitig begonnenen Therapie mit Interferon intrathekal und inosiplex oral.

Fallvorstellung: A. A., 15 Jahre

Anamnese: Im Alter von 6 Monaten anamnestisch schwere Wildmaserninfektion. Seit einer Woche vor Aufnahme Leibschmerzen und Kopfschmerzen, seit 3 Tagen verlangsamt und taumelig. Retrospektiv moderater Leistungsabfall in der Schule seit 6 Monaten. Befund: 15-jähriger Junge mit allgemeiner mentaler Verlangsamung, antwortet adäquat, läuft ataktisch, jedoch noch ohne Hilfe.

Diagnostik: Stellung des Diagnoseverdacht über typische Rademecker-Komplexe im EEG, Bestätigung der Diagnose über den Nachweis einer autochtonen IgG-Produktion ohne Schrankenstörung mit Nachweis von hohen Titern spezifischer Masern-AK im Liquor und Serum. Im MRT initial kleine fleckförmige subkortikale Veränderungen, 5 Wochen später ausgedehnte Entzündungsherde cortical sowie im Marklagerbereich.

Verlauf: In den ersten Tagen nach Aufnahme Auftreten von Myoklonien. Innerhalb von 4 Wochen Verlust der Sprache und Spontanmotorik und Entwicklung eines schweren Rigors sowie einer Tetraspastik trotz Behandlung mit Interferon 2b intrathekal und Inosiplex oral sowie Immunglobulinen i.v., woraufhin die Behandlung abgebrochen und auf palliative Maßnahmen beschränkt wurde.

Zusammenfassung: Trotz früher Diagnosestellung und Therapieeinleitung kam es innerhalb von 10 Wochen zum Verlust aller höheren neurologischen Funktionen. Die SSPE stellt trotz niedriger Inzidenz aufgrund der schlechten Prognose weiterhin eine ernstzunehmende Komplikation einer Wildmaserninfektion dar, foudroyante Verläufe treten auch unter aktuellen Behandlungsregimen auf. Durch eine aktive Masernvirusimpfung kann eine SSPE verhindert werden.

P 74 Tuberkulöse Meningitis im Kindesalter: ein Fallbericht

A. Klusmann, J. Gärtner, H.-G. Lenard
Zentrum für Kinderheilkunde, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Tuberkulose hat nach wie vor eine große Bedeutung im pädiatrischen Alltag. Bei Kindern werden am häufigsten pulmonale und ossäre Manifestationen diagnostiziert. Die tuberkulöse Meningitis ist eine seltene aber oft letal verlaufende Komplikation.

Wir berichten von einem eineinhalb Jahre alten marokkanischen Jungen, der aufgrund subfebriler Temperaturen, leichtem Husten und einem radiologisch gesicherten Infiltrat des rechten Oberlappens unter der Verdachtsdiagnose einer Pneumonie stationär antibiotisch behandelt wurde. Nach wenigen Tagen verschlechterte sich sein klinischer Zustand rapide bis hin zum Stupor. Nachdem im EEG eine massive generalisierte Enzephalopathie zu sehen war, wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt. Es zeigte sich ein Stopliquor, mit einem Eiweiß-Gehalt von 5g/dl. Das MRT vom Schädel und der Wirbelsäule ergab einen Hydrozephalus internus aufgrund einer akuten basalen tuberkulösen Meningitis, eine entzündliche Auftreibung des cervicalen Myelons und eine fortlaufende meningitische Beteiligung bis zum lumbalen Mark. Nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage und Beginn der tuberkulostatischen Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Streptomycin begleitet von Dexamethason, besserte sich das klinische Bild des kleinen Patienten zunehmend. Während der Therapie trat ein Tuberkulom im Bereich des vierten Ventrikels auf. Bis auf eine diskrete Parese der Nn. abducens, facialis und hypoglossus war der Patient neurologisch unauffällig. Nach Anlage einer ventrikulo-peritonealen Ableitung konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Dieser Fall zeigt, daß bei allen unklaren, therapierefraktären Infektionen im Kindesalter und Vigilanzveränderungen an die seltene aber oft dramatisch verlaufende Tuberkulose mit meningealer Beteiligung gedacht werden muß.

P 75 Spinales subdurales Hämatom nach offener Operation eines malignen Infratentoriellen Rhabdoidtumors

M. Kieslich, L. Porto¹, U. Maisch, R. Weis, B. Gebhardt, S. Vlaho, R. Gerlach², D. Schwabe³, W. Schlote⁴, H. Boehles

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Pädiatrische Neurologie, ¹Neuroradiologie, ²Neurochirurgie, ³Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, ⁴Neuropathologie (Edinger Institut)

Wir berichten die klinischen, histologischen und kernspintomographischen Befunde eines 3 10/12 Jahre alten Mädchens mit infratentoriellen malignen Rhabdoid Tumor (MRT), welcher vom Kleinhirn aus partiell den Hirnstamm infiltrierte. Rhabdoid Tumore oder atypische Teratoide sind maligne embryonale ZNS-Tumore, die sich im Kindesalter manifestieren und häufiger als Nierentumoren vorkommen und deren histologisches Bild dort primär beschrieben wurde. Es handelt sich um eine wenig bekannte Tumorentität mit schlechter Prognose, welche als Medulloblastome oder primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) mißgedeutet werden können. Kernspintomographisch zeigen sie eine relativ homogene Struktur mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme.

Wegen akuter Verschlechterung mit Hydrozephalus-Entwicklung auf Grund einer tumorbedingten Aquaeduktstenose erfolgte eine eilige offene subtotale Resektion des Tumors über einen okzipitalen infratentoriellen Zugang. Drei Tage nach dem Eingriff zeigte sich kernspintomographisch eine residuelle Tumorfiltration des Hirnstamms sowie ein ausgeprägtes semicirkuläres spinale subdurales Hämatom, von zervikal bis lumbal reichend. Spinale subdurale Hämatome sind selten, insbesondere bei Kindern. Normalerweise treten sie ventral des Rückenmarks auf und können schwere, möglicherweise auch irreversible, paraplegische Symptomaten verursachen. In unserem Fall zeigte sich klinisch keine Querschnittssymptome, weder eine Pyramidenbahnaffektion noch eine neurogene Blasen- oder Anusfunktionsstörung. Im Rahmen einer sechs Wochen nach der OP durchgeführten kernspintomographischen Kontrolle des Spinalkanals zeigte sich eine völlige Restitutio des spinalen subduralen Hämatoms. Das Mädchen wird behandelt mit einer Chemotherapie mit Vincristin, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, VP 16, Actinomycin D, Triple-intrathekal-Therapie (Methotrexat, Cytosinarabinosid und Hydrokortison) und cranio-spinaler Bestrahlung.

Poster VIII: Varia I

P 76 Kernspintomographisch dokumentierte Entwicklung einer Hippocampussklerose bei kompliziertem Fieberkrampf

A. Merkschlager¹, S. Springer¹, Ch. Förster¹, Th. Pfluger²

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital¹ / Radiologische Klinik² der Universität München

Hintergrund: Die Bedeutung von Fieberkrämpfen bei der Entwicklung einer Hippocampussklerose wird kontrovers diskutiert, obwohl eine statistische Assoziation besteht und retrospektive epilepsiechirurgische Daten einen kausalen Zusammenhang nahelegen.

Material und Ergebnis: Wir berichten von einem heute 5jährigen Jungen, der im Alter von 3 Jahren erstmalig einen (nicht prolongierten) Fieberkrampf mit einer postiktalen rechtsseitigen Hemiparese erlitten hat. Ein nach diesem 1. Fieberkrampf durchgeführtes NMR zeigte unauffällige Hippokampusregionen beidseits. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das EEG unspezifische Allgemeinveränderungen links zentro-okzipital.

Ein Jahr später trat ein prolongierter Fieberkrampf mit postiktaler Hemiparese diesmal der linken Körperhälfte auf. Ein am gleichen Tage durchgeführtes Kernspintogramm stellte die rechte Hippokampusregion in den T2-gewichteten und dark fluid-Sequenzen hyperintens dar. In den Diffusionssequenzen fand sich diese Region ebenfalls hyperintens, vereinbar mit akutem Zelluntergang. Elektroenzephalographisch sah man eine persistierende Verlangsamung rechts parieto-okzipital, die sich über wenige Wochen komplett zurückgebildet hat.

Bei NMR-Kontrolle 3 Wochen später persistierte kernspintomographisch die hyperintense Darstellung der Hippokampusregion rechts (T2-gewichtet), während die Diffusions-Sequenzen kein signalintensens Areal mehr zeigten.

Bei erneuter Kontrolle im Abstand von 1 Jahr zu dem 2. Fieberkrampf besteht weiterhin eine pathologische Signalintensität der rechten Hippocampusregion, vereinbar mit einem sklerotischen Umbau nach akuter Hippocampusläsion.

Schlußfolgerung: Bei dem beschriebenen Kleinkind läßt sich kernspintomographisch die Entwicklung einer bleibenden einseitigen Hippocampusläsion im Rahmen eines prolongierten Fieberkrampfes belegen. Inwieweit diese Läsion für die Ausbildung späterer zerebraler Anfälle bedeutsam ist, muß abgewartet werden.

P 77 Affektionen des Hippocampus bei Kindern mit bilateralen Läsionen von Basalganglien und Thalamus

M. Staudt, A. Helber, I. Mader*, I. Krägeloh-Mann

Abt. Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie, Universitäts-Kinderklinik und *Sektion experimentelle MR des ZNS, Abt. Neuroradiologie, Univ.-Klinikum Tübingen

Bilaterale Läsionen von Basalganglien und Thalamus (BLBT) sind ein charakteristisches Schädigungsmuster nach Asphyxie bei reifen Neugeborenen [1-5]. Neben den häufig assoziierten Läsionen der Zentralregion [3, 4] wurden vereinzelt auch Beteiligungen des Hippocampus beschrieben [2, 5]. Wir analysierten retrospektiv MRT-Befunde bei 11 Kindern mit BLBT, unter besonderer Berücksichtigung der Hippocampusregion.

MR-tomographisch konnten drei Schweregrade unterschieden werden (s. Tabelle), die sowohl mit der Schwere der kognitiven ($r = 0,869$; $p < 0,001$) wie auch der motorischen Entwicklungsstörung ($r = 0,624$; $p = 0,015$; Spearman correlation rank) korrelierten.

Affektionen des Hippocampus waren dabei stets mit globaler Schädigung des Thalamus sowie Läsionen der Zentralregion assoziiert, als Teil eines schweren Schädigungsbildes mit entsprechend schlechter Prognose.

Schweregrad	n	geschädigte Regionen			
		Putamen	Thalamus	Zentralregion	Hippocampus
Leicht	5	+	umschrieben	--	--
Mittel	2	+	umschrieben	+	--
schwer	4	+	global	+	+

[1] Voit T et al: Neuropediatrics 1987; 18: 176-181 [2] Barkovich AJ: AJNR 1992; 13: 959-972 [3] Rademakers RP et al: J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 256-263 [4] Rutherford MA et al: Neuropediatrics 1995; 26: 183-191 [5] Sie LTL et al: Neuropediatrics 2000; 31: 128-136

P 78 Deutlich erweiterte Virchow-Robin´sche Räume: Normvariante oder Pathologie?

M. Wruk, G. Kluger, H. Holthausen

Neuropädiatrische Abteilung, Behandlungszentrum Vogtareuth

Hintergrund: Virchow-Robin´sche Räume (VRR) sind nicht pathologische, perivaskuläre, mit Liquor gefüllte Erweiterungen des Subarachnoidalraumes. Auch deutlich erweiterte VRR werden in der Literatur meist als Normvariante angesehen. In mehreren Publikationen werden sie allerdings als

pathologisches Korrelat für neurologische / neuropsychologische sowie psychische / psychiatrische Auffälligkeiten diskutiert. Wir berichten über 3 Patienten mit mentaler Retardierung und Autismus unklarer Ätiologie, bei denen im MRI auffallend viele und deutlich erweiterte VRR imponierten.

Kasuistiken: Trotz intensiver neuropädiatrischer Abklärung blieb bei 3 Jungen (Alter: 5, 9, 10 Jahre) die Ursache für Autismus und mentale Retardierung (geistig behindert: N=2, lernbehindert N=1) unklar. Nur bei 1 Patienten lag eine Epilepsie (kryptogen fokal) vor. Ein Patient wies eine Pseudobulbärparalyse mit dystoner Bewegungsstörung auf, bei einem bestand der Verdacht auf eine Alkoholembryopathie.

Bei allen 3 Patienten fielen im MRI isoliert (d.h. ohne allgemeine Atrophiezeichen oder assoziierte Hirnfehlbildungen) sowohl sehr viele als auch deutlich erweiterte VRR (maximaler Durchmesser: > 5mm) auf, betont im frontalen und parietalen Marklager.

Diskussion: Alle 3 Patienten mit Autismus und geistiger Behinderung hatten isoliert viele und deutlich erweiterte VRR. Eine ätiologische Klärung der Entwicklungsstörungen der Patienten gelang nicht. Nur 1 Patient hatte eine Epilepsie. Ein zufällige Co-Inzidenz von erweiterten VRR und Autismus bei geistiger Behinderung kann in unserem selektierten Patienten-Kollektiv nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wird zunehmend in der Literatur ein Zusammenhang zwischen deutlich erweiterten VRR und psychischen / kognitiven Störungen und Epilepsie diskutiert. Die Pathogenese ist dabei unklar.

Schlußfolgerung: Ob VRR ab einer bestimmten Anzahl und Größe keine Normvariante darstellen und ob isoliert erweiterte VRR bei Kindern mit Entwicklungsstörungen und / oder Epilepsie signifikant häufiger vorkommen, bedarf weiterer Untersuchungen.

P 79 Regionale Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) als Monitoring der zerebralen Oxygenierung im Vergleich zur Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen Herzfehlern

H. Abdul-Khaliq, D. Troitzsch, F. Berger, P.E. Lange
Klinik für Angeborene Herzfehler-Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin

Fragestellung: Wir untersuchten in dieser Studie, ob die Verwendung der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) eine kontinuierliche und zuverlässige nichtinvasive transkranielle Überwachung der regionalen zerebralen Oxygenierung (rSO₂) in Relation zur jugularvenösen Sauerstoffsättigung (SjvO₂) ermöglicht.

Methodik: Der Einsatz der transkraniellen Oxymetrie (INVOS 3100A®, Somanetics Corp., Troy, MI, USA) erfolgte bei 30 Säuglingen und Kindern (mittleres Alter: 4,5 Jahre) mit angeborenen zyanotischen und nichtzyanotischen Herzfehlern während elektiver Herzkatheteruntersuchungen. Um die Zuverlässigkeit des NIRS-Verfahrens zu vergleichen, wurde die Sauerstoffsättigung im Bulbus der Vena jugularis mittels CO-Oxymetrie (OSM3-Hemoximeter®, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) als Referenzmethode bestimmt.

Ergebnisse: Über einen weiten Sättigungsbereich von 31-83% ergab sich eine signifikante lineare Korrelation zwischen der spektroskopisch gemessenen rSO₂ (NIRS) und der global oxymetrisch erfaßten SjvO₂ (Bulbus jugularis) von $r=0,93$ ($p<0,001$) sowie den Sättigungen in der Vena cava superior ($r=0,87$, $p<0,01$) und in der Vena cava inferior ($r=0,84$, $p<0,01$). Keine signifikante Korrelation fand sich zur arteriellen Sauerstoffsättigung ($r=0,45$, $p=0,32$).

Schlußfolgerung: Die nichtinvasive NIRS-Messung der rSO₂ gewährleistet unter weitgehend normoxischen und normotonen Bedingungen bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen Herzfehlern eine kontinuierliche und zuverlässige Überwachung von funktionellen Veränderungen in der zerebralen Oxygenation.

P 80 Vasculäre Ursachen ischämischer Schlaganfälle im Kindesalter – eine Subgruppenanalyse

R. Sträter, T. Sandrieser, K. Kurnik, G. Schuierer, O. Debus, U. Nowak-Göttl*
*für die ESPED-Studiengruppe „Schlaganfall im Kindesalter“
Univ.-Kinderklinik Münster

Kurzfassung: Schlaganfälle im Kindesalter stellen ein seltenes, aber dramatisches Ereignis dar; vasculäre Ursachen, insbesondere stenosierende Gefäßveränderungen, lassen sich in ca. 10-20% der betroffenen Kinder nachweisen.

Im Rahmen einer ESPED-Studie wurden 311 Kinder jenseits der Neonatalperiode mit einem neu diagnostizierten ischämischen Schlaganfall gemeldet, von denen 46 (15 %) eine primär vaskuläre Grunderkrankung aufwiesen. Das mediane Alter dieser Kinder betrug 7 6/12 Jahre. An vaskulären Erkrankungen fanden sich: Fibromuskuläre Dysplasien (n=15), Dissektionen (n=14), Moya-Moya-Syndrome (n=9), Vaskulitiden (n=3), Hypoplasien (n=2) und andere stenosierende Gefäßveränderungen (n=3). Bei den arteriellen Versorgungsgebieten war das linksseitige anteriore Strömungsgebiet 15 mal, das rechtsseitige 14 mal und das vertebrobasiläre Strömungsgebiet 7 mal betroffen, bei 10 Kindern waren mehrere Versorgungsgebiete involviert. Bei 50% der Patienten ließen sich laborchemisch prothrombotische Risikofaktoren nachweisen, wobei eine deutliche Erhöhung von Lipoprotein(a) > 30 mg/dl und die heterozygote Faktor V G1691A Mutation im Vordergrund standen; im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=138) waren diese Risikofaktoren signifikant häufiger bei den Patienten zu finden.

Bei ischämischen Schlaganfällen jenseits der Neugeborenenperiode sollte differentialdiagnostisch eine vaskuläre Ursache mitberücksichtigt werden. Entgegen der sonstigen Bevorzugung der linken anterioren Strömungsregion ist bei vaskulären Ursachen die Ischämie oftmals in der rechten Hemisphäre lokalisiert, aber auch das posterior-infratentorielle Strömungsgebiet ist häufiger betroffen. Entsprechend dem Konzept eines multifaktoriellen Entstehungsmechanismus finden sich signifikant häufiger hämostaseologische Auffälligkeiten im Sinne einer erhöhten Thromboseneigung.

P 81 Das Opticusscheidenödem als Marker eines erhöhten intrakraniellen Druckes? Ophthalmologische und neuroradiologische Korrelation

K. Mennicke¹, B. Neppert², C. Händler³, J. Sperner¹

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 2) Klinik für Augenheilkunde, 3) Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikum Lübeck, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Methode: Beurteilung von Flüssigkeitsansammlungen um den N.opticus in der MRT und Vergleich mit den klinisch neurologischen Befunden, dem Augenhintergrund und der orbitalen Sonographie.

Ergebnisse: Bei etwa 15 Kindern, die aus verschiedenen Gründen eine zerebrale MRT erhielten, wurde zusätzlich ein ausführlicher augenärztlicher Befund erhoben. So fand sich bei einem Mädchen mit typischem Pseudotumor cerebri mit Liquordruck um 80 cm H₂O und Stauungspapille ein manschettenförmiges, weit ausgedehntes Markscheidenödem von retrobulbär bis zum Chiasma reichend, während bei einem anderen Patienten mit progredienter Seitenventrikelerweiterung ohne augenärztliche Auffälligkeiten nur eine retrobulbäre, kugelförmige Liquoreinlagerung um den N.opticus erkennbar war, wie es auch bei vielen Patienten ohne klinische und augenärztliche Symptome zu beobachten ist.

Schlussfolgerung: Der Befund eines retrobulbären Opticusscheidenödems im MRT stellt selbst noch keinen Verdachtsgrund für einen erhöhten Hirndruck dar, seine Bedeutung bei unterschiedlichen neuropädiatrischen Krankheitsbildern sowie eine mögliche Altersabhängigkeit müssen jedoch weiter abgeklärt werden.

P 82 Die wachsende Fraktur im Kindesalter – wichtige Differentialdiagnose pulsierender Schädelschwellungen

O.Debus, H.W.Bothe*, A.Brentrup*, G.Kurlemann

Universitätsklinik Münster, Neuropädiatrischer Bereich, *Neurochirurgie

EINLEITUNG: Pulsierende Schwellungen an der Schädelkalotte können ein sichtbares Zeichen von Gefäßmalformationen sein oder bei Prozessen entstehen, die zu einer Arrosion des Schädelknochens führen. Auch durch präformierte Lücken in der Kalotte können Pulsationen des darunterliegenden Gehirnes fühl- oder sichtbar werden. Ein solcher Befund bietet sich physiologischerweise vor dem Schluss der Fontanellen.

PATIENTENVORSTELLUNG: Ein Vater fiel mit seinem 4 Monate alten Sohn die häusliche Etagentreppe herab. Der Säugling schlug dabei einmal mit dem Kopf auf, verlor nicht das Bewusstsein und schrie sofort. In der folgenden Stunde erbrach er einmalig. Das Kind wurde ambulant vorgestellt. Der neurologische Status war ebenso unauffällig wie eine seitliche Röntgenaufnahme des Schädels. Weder bei der Erstvorstellung noch bei einer Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen liessen sich lokale Auffälligkeiten erkennen. Weitere 8 Wochen später jedoch trat eine leicht erhabene, teigige Schwellung im Bereich der rechten Parietookzipitalregion auf, aus der sich innerhalb von 4 Monaten eine pulsierende Protuberanz entwickelte, an deren Grund ein 2 x 4 cm grosser Kalottendefekt zu tasten war. Ein erneute Röntgenbild zeigte dann einen ebenso grossen,

scharfrandigen, etwas sklerosierten Knochendefekt, der kraniokaudal in schmalen Ausziehungen endete. Die neurochirurgische Revision ergab eine leptomenigeale und cerebrale Herniation durch einen Riss in der Dura.

SCHLUSSFOLGERUNG: Durch traumatische Einrisse in der duralen Trennfläche an der Kalotteninnenseite kann sich durch die intrakranielle pulsatile Druckwirkung Arachnoidea durch die Duralücke gepresst werden und die Kalotte sukzessive arrodieren. Damit kann ein zunehmender Knochendefekt entstehen, durch den das pulsierende Gehirn tastbar oder auch indirekt sichtbar werden kann. Eine gute, auch anamnestiche Dokumentation erleichtert die Einordnung. Die Sanierung erfolgt chirurgisch durch Verschluss der Duralücke und plastische Deckung des Knochendefektes.

P 83 Perioperatives Neuromonitoring bei Säuglingen mit arterieller Switch-Operation

D. Troitzsch, S. Vogt, H. Abdul-Khaliq, P. E. Lange, R. Moosdorf
Klinik für Angeborene Herzfehler-Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin, Herzchirurgie, Philipps-Universität Marburg/Lahn

Fragestellung: Wir untersuchten die Effektivität eines umfassenden Neuromonitorings zur perioperativen Detektion und Intervention von Veränderungen der regionalen zerebralen Hämodynamik und Oxygenation bei Säuglingen mit d-Transposition der großen Arterien (d-TGA).

Methodik: Insgesamt wurden 58 Säuglinge (Alter: 6.2±2 Tage) während der operativen Korrektur einer d-TGA (arterielle Switch-Operation, ASO) mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) und Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie untersucht. Ein transkranieller Doppler (TCD, Multi-Dop®) bestimmte kontinuierlich die Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) in der Arteria cerebri media (MCA) und mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS, INVOS 3100A®) wurde die regionale zerebrovenösen Sättigung (rScO₂) überwacht. Monitoring-basierende Interventionen bei einer CBFV<10 cm/s oder einem Abfall (>25%) der rScO₂ vom prä-EKZ-Wert waren: Neuroprotektion mit Dexamethason, Repositionierung der Kanülen bzw. Klemmen, Erhöhung des Perfusionsflusses sowie des Hämatokrit in der Wiedererwärmung.

Ergebnisse: Perioperative Veränderungen in der zerebralen Perfusion oder Oxygenierung wurden bei 28/58 (48%) der Patienten beobachtet. Interventionen wurden bei 22/28 (78%) Fällen vorgenommen. Neurologische Auffälligkeiten in Form von transienten mäßigen EEG-Veränderungen (im Vergleich zum präoperativen EEG) fanden sich bei 1/30 (3%) der Patienten ohne Veränderungen im Neuromonitoring, bei 2/22 (9%) mit Interventionen sowie bei 4/6 (67%) ohne Intervention (p<0.001).

Schlußfolgerung: Zur individuellen perioperativen Verlaufskontrolle und neuromonitoring-gestützten Intervention bei extremen Alterationen könnte eine nichtinvasive Überwachung der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung bei Patienten mit ASO hilfreich sein.

P 84 Botulinumtoxin-A zur Behandlung der Detrusorhyperreflexie bei Kindern mit Spina bifida (vorläufige Ergebnisse)

H. Schulte-Baukloh¹, Th. Michael², H.H. Knispel¹
1) St. Hedwig Kliniken GmbH, Abteilung für Urologie, Berlin; 2) Sozialpädiatrisches Zentrum, Rudolf Virchow Klinikum, Campus Charite, Berlin

Fragestellung: Die etablierte Therapie der Detrusorhyperreflexie bei Kindern mit neurogener Blasenentleerungsstörung besteht in der Gabe von Anticholinergika (z.B. Oxybutinin oder Tolterodin) und begleitendem intermittierendem Einmalkatheterismus. Eine hohe Nebenwirkungsrate der Anticholinergika oder eine nicht ausreichende Dämpfung der Detrusoraktivität limitiert jedoch die Anwendung und zwingt nicht selten zu einem operativen Vorgehen. Als mögliche Alternative untersuchten wir deshalb die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Botulinumtoxin-A auf die Detrusorhyperreflexie bei diesem Patientenkollektiv.

Methode: 7 Kinder (4 Mädchen, 3 Jungen; 7 - 17 (Ø 10,8) Jahre) mit ausgeprägter Detrusorhyperreflexie und unter intermittierendem Einmalkatheterismus wurden nach Absetzen einer anticholinergen Medikation urodynamisch evaluiert und anschließend mit Botulinumtoxin-A behandelt. Es wurden gewichtsadaptiert 85-200 U Botulinumtoxin-A zystoskopisch an 30-40 Stellen in den Detrusor injiziert. Urodynamische Kontrollen erfolgten bisher nach jeweils 2 Wochen.

Ergebnisse: In 5/7 Fällen kam es bisher zu einer ausgeprägten Besserung der Inkontinenzsymptomatik. Urodynamisch fanden sich eine Zunahme des Reflexvolumens (=das Blasenfüllungsvolumen, ab dem erste ungehemmte Detrusorkontraktionen auftreten) von 100 (47-147) ml auf 195 (77-310) ml (+95%), eine Zunahme der Blasenmaximalkapazität von 133 (80-242) ml

auf 225 (95-380) ml (+69%), eine Abnahme der maximal erreichten intravesikalen Drücke von 48 (26-88) cmH₂O auf 34 (7-86) cmH₂O (-29%), sowie eine Erhöhung der Detrusorcompliance von 29 (5,4-100) ml/cmH₂O auf 75 (9,4 - >100) ml/cmH₂O (+159%). Lediglich bei einer Patientin trat als mögliche Nebenwirkung wenige Tage nach der Injektion eine geringfügige Übelkeit auf.

Fazit: Nach Botulinumtoxin-A Injektion in den Detrusor kommt es zu einer ausgeprägten und therapeutisch relevanten Verbesserung sämtlicher urodynamischer Parameter bei sehr guter Verträglichkeit des Medikamentes. Ob sich diese Therapie als eine mögliche Alternative zu der bisherigen Medikation mit Anticholinergika anbietet, werden erst längere urodynamische Verlaufskontrollen aufzeigen können.

P 85 Sonographisch gesteuerte Injektion von Botulinumtoxin A bei Kindern mit Cerebralparese

S. Berweck, A. Feldkamp, A. Francke, J. Nehles, F. Heinen
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinikum Duisburg – Wedau Kliniken,
Zu den Rehwiesen 9, D-47055 Duisburg

Problemstellung: Die Minderung spastischer Muskeltonuserhöhung durch intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A (BTX/A) zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen bei Kindern mit Cerebralparese setzt eine exakte Injektionstechnik voraus. Die Orientierung erfolgt jedoch zumeist durch Palpation des Muskelbauches und visuelle Orientierung an anatomischen Landmarken. Dieses Vorgehen ermöglicht keine Information zu Einstichtiefe und Lokalisation der Nadelspitze im Muskel. Die Verwendung des EMG hat sich in der Neuropädiatrie nicht als Standard etabliert.

Patienten und Methode: Die Injektion von BTX/A erfolgte je nach klinischem Befund in unterschiedliche Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität unter Verwendung einer 27G-Injektionsnadel. Bei 100 Patienten wurde zur Lokalisation des Muskels und Dokumentation der Injektion ein 8-MHz-Linearschallkopf (Acuson-Sequoia) verwendet. Die Injektionen wurden mit Video aufgezeichnet.

Ergebnisse: Die Identifizierung des zu injizierenden Muskels gelingt auch bei palpatorisch schwer zu lokalisierenden oder seltener injizierten Muskeln (z.B. M. tibialis posterior, M. psoas) mittels hochauflösender Schallköpfe problemlos. Die Positionierung der Spitze der Injektionsnadel lässt sich gut darstellen, eine Korrektur der Nadelposition ist vor Injektion möglich. Die Ausbreitung des BTX/A bei Injektion stellt sich als wolkenförmige Echogenitätsanhebung im Muskel dar. Der zeitliche Mehraufwand war gegenüber der alleinigen Palpation nicht relevant.

Schlussfolgerung: Mit der Sonographie steht eine Methode zur Verfügung, die eine eindeutigere Lokalisation auch der Muskeln, die als klinisch einfach zu differenzieren gelten (z.B. M. gastrocnemius vs. M. soleus) erlaubt. Die Injektion in das gewünschte Zielgebiet kann gut dokumentiert werden. Die Sonographie-gesteuerte Injektion ist bisherigen Methoden durch ihre Einfachheit, Genauigkeit und Akzeptanz überlegen.

P 86 Auswirkungen der Wachstumshormon-Substitution auf das Neurofibromwachstum bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1

1T. Rosenbaum; 2L. Messiaen; 1U. Winner; 2T. Callens; 1H.-G. Lenard
1Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neuropädiatrie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2Center of Medical Genetics, University Hospital Gent/Belgien

Einleitung: Neurofibrome sind charakteristische Befunde der Neurofibromatose Typ1 (NF1) und unterliegen auch hormonellen Einflüssen, da ein vermehrtes Wachstum dieser Tumoren z. B. in der Schwangerschaft beobachtet werden kann. Es stellt sich daher die Frage, ob ähnliche Effekte auch bei anderen Hormonen auftreten und ob bei einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie auch das Neurofibromwachstum gefördert wird.

Methoden: Aus Neurofibromen von NF1-Patienten wurden die Schwanzzellen isoliert und die konstitutionelle und somatische NF1-Mutation charakterisiert. Sodann wurde ein Versuchsmedium entwickelt, in dem NF1-Schwanzzellen zwar überleben, aber nur unwesentlich proliferieren. Da die mitogene Wirkung von Wachstumshormon in vivo durch IGF-1 als „second messenger“ vermittelt wird, wurde diesem Medium IGF-1 zugesetzt und die Schwanzzellproliferation durch Bestimmung der BrdU-Inkorporationsrate ermittelt. Anschließend wurde analysiert, ob sich ein unterschiedliches Ansprechen von NF1(+/-) und NF1(-/-) Schwanzzellen zeigte.

Ergebnisse: Wir haben zuvor gezeigt, daß Schwanzzellen der primär für die Neurofibromentstehung verantwortliche Zelltyp sind, da nur sie in einem individuell unterschiedlichen Prozentsatz einen „second hit“ am NF1-Locus aufweisen. Schwanzzellen, die unter Mediumbedingungen kultiviert wurden, die eine selektive Expansion der heterozygoten NF1(+/-) Schwanzzellen begünstigen, zeigten

eine bis zu 4fache Steigerung der Proliferationsrate bei Zusatz von IGF-1. Die Ergebnisse für Schwannzellen, die unter den NF1(-/-) Bedingungen kultiviert wurden, waren ähnlich – allerdings konnte eine 4fache Steigerung der Proliferationsrate schon bei geringeren IGF-1 Konzentrationen erreicht werden. Eine weitere Erhöhung der IGF-1-Konzentration bewirkte ein Absinken der Proliferationsrate. Schlußfolgerungen: 1. NF1-Mutationen in Schwannzellen, nicht jedoch in Fibroblasten führen zur Neurofibrom-Entstehung bei NF1-Patienten. 2. Neurofibrome bestehen sowohl aus heterozygoten NF1(+/-) als auch als homozygoten NF1(-/-) Schwannzellen. 3. Die Proliferation beider Schwannzell-Subtypen kann durch IGF-1 stimuliert werden. 4. Erste Ergebnisse könnten auf ein leichtere Stimulierbarkeit der Neurofibrom-verursachenden NF1(-/-) Schwannzellen hindeuten, so daß eine Wachstumshormontherapie bei NF1-Patienten derzeit nicht uneingeschränkt befürwortet werden kann.

Poster IX: Varia II

P 87 Dickköpfe“: Ein multimodales Behandlungskonzept für Kinder mit rezidivierenden Kopfschmerzen im Kinderschmerz-Netzwerk

M. Dobe, G. Bürk, B. Dietz, M. Blankenburg, B. Zernikow, F. Aksu
Vestische Kinderklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

Sowohl bei Migräne als auch bei Kopfschmerz vom Spannungstyp ist unumstritten, daß psychologische Faktoren am Krankheitsgeschehen beteiligt sind. So spielen emotionale Streßreaktionen bei der Auslösung von Kopfschmerzattacken eine wesentliche Rolle. Psychologische Kopfschmerzbehandlung ist als ein Weg zur Schmerzprophylaxe zu verstehen. Ziel der Behandlung ist es, durch Verhaltensänderungen im Umgang mit den Kopfschmerzen sowohl bei den Kindern als auch bei den Eltern die Anfallshäufigkeit, die Schmerzintensität und die Anfallsdauer langfristig und dauerhaft zu reduzieren. Das multimodale Behandlungskonzept für Kinder mit rezidivierenden Kopfschmerzen im Dattelner Kinderschmerz-Netzwerk "Dickköpfe" enthält Elemente wie Streßwahrnehmung und Streßcoping, eine speziell auf Kinder mit Kopfschmerzen modifizierte Form der progressiven Muskelentspannung, Anleitung zur kognitiven Umstrukturierung dysfunktionaler Gedanken bezüglich Streß und Schmerz in funktionale Gedanken, die Vermittlung von Problemlösestrategien sowie ein Training zur Erhöhung der Selbstwirksamkeit. Es wurde von H. Denecke & B. Kröner-Herwig im Rahmen eines Modellprojektes der Techniker Krankenkasse ("Stop den Kopfschmerz") entwickelt und erstmals als Gruppentraining sowie als Selbstlernversion evaluiert. Das Gruppenprogramm ist aufgrund der besseren Anschaulichkeit durch den Einsatz von Rollenspielen und der Therapie förderlichen Gruppenprozessen – für viele Kinder ist die Erfahrung, daß andere Kinder ähnliche Probleme haben eine grosse Entlastung - effektiver als die Selbsthilfeversion. Differentielle Unterschiede hinsichtlich Kopfschmerzdiagnose und Alter der Kinder zeigten sich nicht. Die Akzeptanz des Trainings ist mit über 90 % zufriedenen Kindern sehr hoch.

P 88 Ophthalmoplegische Migräne bei einem 14 -jährigen Mädchen

M. Pöppelmann, O. Debus, A. Dübbers, K. Muck *, G. Kurlemann
Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Zentrum für Kinderheilkunde,Neuropädiatischer Bereich,
* Kinderhospital Osnabrück

Einleitung: Die ophthalmoplegische Migräne im Kindesalter ist charakterisiert durch akute Kopfschmerzen, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit und gesteigerte Erregbarkeit gefolgt von einer externen oder kompletten

Okulomotoriusparese. Häufig besteht eine familiäre Migräneneigung. Die Symptomatik beginnt mit einem ausgeprägten, an Intensität zunehmenden Halbseitenkopfschmerz, der Stunden oder Tage anhalten kann, bevor dann die Okulomotoriusparese eintritt. Diese bildet sich in der Regel nach 3-4 Tagen zurück. Es kann jedoch auch zu wiederholten oder protrahierten Episoden kommen, die einen Monat und länger anhalten. Fallbericht: Wir berichten den Fall einer 14-jährigen Patientin, die nach 4 Tage anhaltenden, hämmernden Kopfschmerzen hinter dem linken Auge, verbunden mit heftigem Erbrechen am 5. Tag eine komplette Okulomotoriusparese links entwickelte. Zeitgleich bildeten sich die Kopfschmerzen und die vegetativen Symptome zurück. In der Untersuchung zeigte sich am linken Auge eine Ptosis, eine weite und lichtstarre Pupille, sowie eine Abweichung des Auges nach außen und unten. Die Familienanamnese ergab eine Migräneerkrankung der Mutter. Eine umfassende Diagnostik einschließlich EEG, LP, CCT, Schädel-MRT und VEP's erbrachte keine pathologischen Befunde. In einer Glucose-PET-Untersuchung zeigte sich eine signifikante Stoffwechselasymmetrie im Bereich der Augenmuskulatur zuungunsten der linken Seite. Retrospektiv waren ähnliche Episoden

bereits im Alter von 6 und 9 Jahren aufgetreten. Während beide vorausgegangenen Lähmungsphasen jeweils 14 Tage andauerten, bildete sich die Okulomotoriusparese bei diesem dritten Rezidiv protrahiert erst nach 8 Wochen vollständig zurück. Aufgrund der charakteristischen Symptomatik und des typischen Verlaufs bei Fehlen anderer pathologischer Befunde stellten wir die Diagnose einer ophthalmoplegischen Migräne. Diskussion: Die ophthalmoplegische Migräne im Kindesalter ist sehr selten und muß stets als eine Ausschlußdiagnose betrachtet werden. Die Differentialdiagnosen umfassen congenitale Paresen, Traumata, Infektionen und nichtinfektiöse Entzündungsreaktionen, Tumore, Aneurysmen, die diabetische Ophthalmoplegie und das Tolosa-Hunt-Syndrom. Derzeit gibt es zwei Hypothesen bezüglich der Ursache der ophthalmoplegischen Migräne: Es wird angenommen, daß eine mechanische Kompression des Nervus okulomotorius durch eine entzündlich bedingte Dilatation des intracavernösen Anteils der Arteria carotis, oder eine ischämische Läsion des Nervus okulomotorius im Rahmen einer Perfusionsstörung der vasa nervosa zu einer ophthalmoplegischen Migräne führt. Die Kontrastmittelanreicherung des Nervus okulomotorius in der Kernspintomographie wird zunehmend als ein diagnostisches Kriterium bei der Klassifikation der ophthalmoplegischen Migräne herangezogen. Therapeutisch wird derzeit -insbesondere bei positiver Kontrastmittelanreicherung- der Versuch einer medikamentösen Steroidtherapie kontrovers diskutiert.

P 89 Migräne-ähnliches Syndrom mit Pleozytose

B. Fiedler, J. Häberle, J. Köhring, O. Debus, G. Kurlemann
 Universitätskinderklinik Münster, Bereich Neuropädiatrie, Deutschland

Wir berichten über einen 5 jährigen Jungen, der erstmals im Sommer 2000 unter der Verdachtsdiagnose einer Enzephalitis betreut wurde. Zu diesem Zeitpunkt hatte er seit 5 Wochen intermittierend starke bis sehr starke Kopfschmerzen, klagte über Appetitlosigkeit und hatte rezidivierend Fieber. Bei Aufnahme war das Allgemeinbefinden deutlich herabgesetzt, er wirkte apathisch, zudem zeigte sich ein leichter Meningismus, ansonsten war er neurologisch unauffällig. Die Körpertemperatur betrug 37,8°C, laborchemisch ließ sich eine deutliche Leukozytose ohne Linksverschiebung nachweisen. Im Liquor zeigte sich eine Pleozytose mit 34 Leukozyten - überwiegend Lymphozyten - ohne Keimnachweis. MRT und CT waren unauffällig, insbesondere ergab sich kein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen. Auffällig war ein Delta-EEG. Im Verlauf besserte sich sein Allgemeinbefinden rasch. Aufgrund der Verdachtsdiagnose einer entzündlichen Genese wurde er über zwei Wochen mit Cefotaxim und Aciclovir behandelt. Drei Monate später stellte sich der Junge mit ähnlicher Symptomatik wie im Sommer erneut vor. Das EEG zeigte dieselbe Pathologie. Die Kopfschmerzen ließen sich gut mit einer Kombination aus Paracetamol, Codein und ASS koupieren, die Grundaktivität im EEG normalisierte sich im Verlauf rasch, neurologische Ausfälle zeigten sich nicht.

Insgesamt favorisieren wir in diesem Fall die Diagnose eines Migräne-ähnlichen Syndroms mit Pleozytose. In der Literatur werden ähnliche Fälle beschrieben. Ob es sich dabei um ein Epiphänomen der Migräne, eine virale Meningitis mit sekundärem Migräneanfall oder um ein immunologisches Phänomen handelt, ist bisher noch nicht geklärt.

P 90 Ein phasenspezifisches Fähigkeitsprofil in der Ergotherapie von Kindern nach schweren erworbenen Hirnschädigungen

E. Romein, S. Lütjen, G. Kluger, H. Holthausen
 Behandlungszentrum Vogtareuth, Neuropädiatrische Abteilung

Hintergrund: Es gibt kein strukturiertes Dokumentationssystem für die Therapie von Kindern nach schweren erworbenen Hirnschädigungen, das auf Aspekten des täglichen Lebens basiert. Daher wollten wir ein Befundsystem erarbeiten, das die Dokumentation von einfach beobachtbaren, individuellen Fähigkeiten im täglichen Leben ermöglicht, speziell auch für Kinder im sog. apallischen Syndrom (AS).

Patienten, Methodik: Basierend auf der detaillierten Beobachtung von 210 Kindern mit und nach AS infolge schwerem Schädel-Hirn-Trauma (n=100), Hypoxie (n=50), Encephalitis (n=20) oder Schlaganfall (n=40) wurde stufenweise seit 1994 ein Dokumentationssystem („phasenspezifische Fähigkeitsprofil“ / PFP) entwickelt. Seit 2 Jahren wird es im Vergleich zu anderen Skalen (Koma-Remissionsskala / KRS des Arbeitskreises Frührehabilitation, Barthel-Index, Functional Independent Measurement / FIM) in unserer neuropädiatrischen Abteilung eingesetzt.

Vorläufige Ergebnisse, Diskussion:

Unser aktuelles PFP differenziert 6 Niveaus: Apallisches Niveau, Wahrnehmungsniveau, Orientierungsniveau, Eigenständigkeitsniveau, Gruppenniveau, soziales Niveau. Jedes Niveau ist in

20-30 Items (Fähigkeiten) unterteilt, wobei 3 Alltagsbereiche (Spiel, Fortbewegung- Kommunikation-Selbstversorgung, Schule) unterschieden werden.

Damit können individuelle Fähigkeiten im Alltag von Kindern nach schweren erworbenen Hirnschädigungen dokumentiert werden, sowohl in der Frühphase nach prolongiertem Koma als auch in den späteren Phasen der Rehabilitation.

Es werden ca. 10 min für die gesamte Dokumentation benötigt, wobei sich Wiederholungen alle ein bis zwei Wochen als ausreichend erwiesen haben.

Vorteile des PFP gegenüber anderen Skalen (KRS, Barthel-Index, FIM) sind:

- a) es ist orientiert an Aktivitäten des täglichen Lebens speziell von Kindern;
- b) durch die Beschreibung alltagsrelevanter Fähigkeiten wird die Kommunikation mit den Angehörigen und anderen Berufsgruppen im Rehabilitationsteam erleichtert;
- c) da als Schwerpunkt Fähigkeiten (nicht Defizite!) der Patienten dokumentiert werden, können daraus besser Therapieziele mit hohem Motivationswert beim Kind abgeleitet werden.

P 91 Therapie-Evaluation mit der Gross Motor Function Measure bei Kindern mit Zerebralparese

S. Stein¹, Ulla Michaelis¹, J.B. Kirschner¹, Michaela Linder¹, V. Mall¹, F. Heinen², R. Korinthenberg¹
¹Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitäts-Kinderklinik Freiburg; ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Wedau Kliniken, Duisburg

Einleitung: Die Gross Motor Function Measure (GMFM) ist ein standardisiertes, validiertes Beobachtungsinstrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktionen von Kindern mit einer Zerebralparese (Russell et al 1989). Die GMFM wird zunehmend im Rahmen klinischer Studien eingesetzt. Ursprünglich stand das Handbuch nur in englischer Sprache zur Verfügung. Seit einem Jahr werden deutsche Kurse mit deutschem Bewertungsbogen und Handbuch angeboten, mit dem Ziel die Qualität der Durchführung und damit die Interrater Reliabilität zu verbessern.

Methoden: Übersetzung und Rückübersetzung des GMFM Handbuches in Zusammenarbeit mit der kanadischen Arbeitsgruppe (CanChild, McMaster University, Hamilton). Die Ausbildung von zwei Kursleiterinnen erfolgte durch die Teilnahme und Mitarbeit an englischen Kursen und Durchführung der GMFM an mehr als 200 Patienten. Anschließend wurden deutsche Workshops mit selbst erstelltem Videomaterial durchgeführt. Die Teilnehmer wurden am Kursende mittels eines Videos getestet und erhielten bei Bestehen ein Zertifikat. Die Auswertung des Tests erfolgte durch die kanadische Arbeitsgruppe.

Ergebnis: Die Auswertungen der ersten deutschsprachigen Kurse ergaben vergleichbare Ergebnisse wie bei den englischsprachigen Kursen (im Durchschnitt ein „kappa -Wert“ von 0,93, range: 0,70 - 0,97). Die deutschsprachigen Teilnehmer von Kursen mit dem englischen Handbuch haben im Durchschnitt schlechter abgeschnitten (range: 0,59 – 1,00).

Diskussion: Zunehmend werden standardisierte und validierte Instrumente zur Therapieevaluation bei Kindern mit Zerebralparese eingesetzt. Die GMFM zählt diesbezüglich zu den am besten etablierten Instrumenten. Die Ergebnisse der deutschen Kurse bescheinigen eine hohe Qualität. Des weiteren optimieren die Durchführung der Kurse in deutscher Sprache und das übersetzte Arbeitsmaterial die Interrater Reliabilität.

P 92 Therapie einer Ticstörung auf vermutlich organischer Grundlage bei einem multimorbiden 5jährigen Patienten mit Lofexidin und Clonidin

H. Niederhofer

Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck, Abt. für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Innsbruck, Österreich

Es wird über einen 5jährigen, 16kg schweren Patienten mit einer frühkindlichen Hirnschädigung und einer Ticstörung mit hyperkinetischem Verhalten, Auto- und Fremdaggressionen, depressiven Stimmungseinbrüchen in der Anamnese sowie einer emotionalen Störung bei einem occipital gelegenen epileptogenen Herd sowie Verdacht auf perinatale Encephalopathie berichtet. Pädagogische und familientherapeutische Maßnahmen allein brachten keinerlei Symptomreduktion. Die aktuelle Literatur (Zusammenfassung bei Knölker et al., 1997) berichtet über Betarezeptorenblocker als Medikation der ersten Wahl bei der Ticstörung, sekundär wird die Gabe von Neuroleptika empfohlen. Antipsychotika werden auch als Therapie der Wahl bei Antriebssteigerungen im Rahmen eines hirnorganischen Psychosyndroms angegeben.

Unserem jungen Patienten wurde keine Begleitmedikation verabreicht; weiters war keine orthostatische Dysregulation bekannt, die internistische Untersuchung vor Verabreichung der Medikation (inclusive Shellongtest) erbrachte keinen pathologischen Befund. Nachdem seitens der

Eltern eine Medikation mit Neuroleptika abgelehnt wurde, verabreichten wir über 3 Wochen - mit nur unbefriedigendem Erfolg - Clonidin in der Dosierung von 2x0,075mg täglich. Vor der Medikation betrug der RR (unblutig an beiden Armen gemessen) durchschnittlich 120/60. Die hypotone Nebenwirkung (minimal 90/50) (unsererseits erfolgte eine RR-Messung 3x täglich) machte eine weitere Dosissteigerung unmöglich.

Schließlich stellten wir auf 0,4mg TD Lofexidin um. Laut Produktbeschreibung war, parallel zu berichteten Beobachtungen bei Erwachsenen (für Kinder liegen keine Daten vor!), eine deutliche Besserung der Tics bei einer nur gering ausgeprägten Hypotonie (angeblich geringer als bei Clonidin) als Nebenwirkung zu erwarten.

Dieser Therapieversuch mußte nach 1 Woche auf Drängen der Eltern vorzeitig abgebrochen werden, da der junge Patient trotz deutlich höherer RR-Werte als unter der Clonidinmediation, zunehmend schläfrig wurde.

Auf Wunsch der Eltern stellten wir auf Clonidin 0,075mg TD um, worunter die Tics zwar geringfügig abnahmen, die RR-Werte jedoch stabil und der Patient wach blieben.

Unsere Erfahrungen legen somit nahe, daß Lofexidin für die Therapie von organisch bedingten Tics bei Kindern nicht geeignet ist. Weitere systematische Studien sollten diese Ergebnisse jedoch verifizieren bzw. falsifizieren.

P 93 Hirnabszess als Folge einer Fremdkörperaspiration

F. Ebinger¹, S. Karch¹, M. Rose², U. Himbert², D. Rating¹
 Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, 1Abt. Pädiatrische Neurologie und 2Abt. Allgemeinpädiatrie

Ein Hirnabszess entsteht typischerweise entweder per continuitatem im Rahmen einer lokalen Infektion wie Sinusitis, Otitis media, Mastoiditis, odontogenem Abszess oder andererseits als metastatische Infektion bei Endokarditis oder bei einem zyanotischen Herzfehler. Wir berichten über einen Patienten, dessen Hirnabszess von einer chronisch infizierten Lungenatelektase ausging, die durch eine Fremdkörperaspiration entstand.

Fallbericht: Der Junge hatte seit dem ersten Lebensjahr wiederholte hochfieberhafte Bronchitiden und chronischen Husten. Bereits im Alter von 5 Jahren fand sich röntgenologisch eine rechtsseitige Unterlappenatelektase, die nach antibiotischer Behandlung, nicht mehr sichtbar war. Mit 10 Jahren erkrankte der Junge zunächst mit Erbrechen, zu dem rasch eine zunehmende Abgeschlagenheit, eine motorische Aphasie sowie eine rechtsseitige Hemiparese hinzutrat. In der kraniellen Bildgebung fand sich ein linksfrontaler Hirnabszess, bei dessen Drainage sich Streptokokkus intermedius und der anaerobe Peptostreptokokkus magnus nachweisen ließen. Nach initialem Ansprechen auf eine Therapie mit Metronidazol, Cefotaxim und Vancomycin nahm der Abszess nach 3 Wochen wieder an Größe zu und machte eine erneute Drainage notwendig. Erst nach Umstellung der Antibiose auf Chloramphenicol ließ sich der Herd sanieren.

Die Suche nach lokalen Infektionsquellen blieb ergebnislos; ein Herzfehler ließ sich nicht nachweisen. Als Streuherd fand sich jedoch eine karnifizierte Totalatelektase des rechten Lungen-Unterlappens. Bronchoskopisch ließ sich in den Unterlappenbronchien pflanzliches Fasermaterial gewinnen. Trotz konsequenter Physiotherapie und Mukolyse gelang es nicht mehr, den atelektatischen Lungenbezirk zu eröffnen, so daß wir uns zur Unterlappenresektion entschieden. Sechs Monate nach diesem Eingriff ist der Junge beschwerdefrei.

Die Verursachung eines Hirnabszess durch einen Lungenherd ist ungewöhnlich. Unsere Präsentation soll auf diesen Zusammenhang hinweisen.

P 94 Hepatische Enzephalopathie bei einem 13-jährigen Jungen mit kongenitalem extrahepatischen portosystemischen Shunt

M.W. Laass¹, G. Hahn³, M. Poppe¹, D. Müller¹, V. Hänig², J. Henker¹
 1 Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, 2 Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, 3 Abteilung Kinderradiologie, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden

Hepatische Enzephalopathie bei einem 13-jährigen Jungen mit kongenitalem extrahepatischen portosystemischen Shunt

Wir berichten über einen 13 Jahre alten Jungen mit hepatischer Enzephalopathie aufgrund eines kompletten, angeborenen extrahepatischen portosystemischen Shunts. Mit Beginn des Schulalters zeigten sich bei dem Jungen eine zunehmende Konzentrationsschwäche und Aufmerksamkeitsprobleme, weshalb er mehrere Jahre mit Methylphenidat behandelt wurde. Bei der klinischen Untersuchung fiel ein asthenischer und marfanoider Körperbau und eine Kielbrust auf. Laborchemisch waren eine Hyperammonämie (93 µmol/l, normal <55), ein verminderter Quick-Wert

von 46% und eine verlängerte PTT von 54 Sekunden nachweisbar. Im Ultraschall und in der farbcodierten Duplexsonografie des Abdomens konnte keine portale Durchblutung der Leber nachgewiesen werden. Die nachfolgende Angiographie und die MR-Angiographie bestätigte das Vorliegen einer atypischen portosystemischen Zirkulation. Die Vena mesenterica superior und die Vena lienalis vereinigen sich zu einem Gefäß, bevor sie an der Stelle in den rechten Vorhof eintreten, wo üblicherweise die Vena cava inferior mündet. Eine zusätzliche Arteria hepatica entspringt aus der Arteria mesenterica superior und versorgt vorrangig den rechten Leberlappen. Im MRT des Schädels fanden sich typische Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie in den T1-gewichteten Aufnahmen: hyperintense Signalalterationen im Globus pallidus and Nucleus subthalamicus beidseits. Außerdem wurde echokardiografisch eine gestörte systolische Funktion des linken Ventrikel nachgewiesen. Durch eine Restriktion der Eiweißzufuhr konnte eine Normalisierung der Ammoniakwerte erreicht werden. Bei Versagen der konservativen Therapie muß eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.

Ein kongenitaler extrahepatischer portosystemischer Shunt ist eine seltene Erkrankung mit einer fehlenden portalvenösen Durchblutung der Leber. Das erste Symptom ist häufig eine unklare Enzephalopathie. In den meisten der bislang veröffentlichten 23 Fälle fließt das portale Blut in die Vena cava inferior. Außer unserem ist – soweit uns bekannt - erst ein Fall publiziert, bei dem das gesamte venöse Blut des Splanchnikusgebietes direkt in den Vorhof des rechten Herzens mündet.

P 95 Sekundäre Narkolepsie als mögliche erhöhter Tagesmüdigkeit bei Kraniopharyngeompatienten

G. Handwerker(1), H.L. Müller(2), N. Sörensen(3)

1) Kinderklinik Dritter Orden, Bischof-Altmann-Str. 9, 94032 Passau; 2) Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg; 3) Abt. f. Pädiatrische Neurochirurgie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Einleitung: Ein Teil der Patienten mit Kraniopharyngeom entwickeln nach der Operation eine extreme Adipositas. Die Ursachen dafür sind noch unbekannt. Häufig klagen diese Patienten auch über eine vermehrte Tagesmüdigkeit, die sich auch durch Optimierung der Hormontherapie nicht beseitigen lässt. Ziel dieser Untersuchung war die Erfassung der Häufigkeit relevanter Tagesmüdigkeit bei Kraniopharyngeompatienten sowie eine Suche nach möglichen Ursachen.

Methodik und Ergebnisse: Von 115 Patienten wurde die deutsche Fassung der Epworth Schläfrigkeitsskala ausgefüllt. Dabei galt ein Scor > 10 als relevante Tagesmüdigkeit. 35/115 Patienten hatten eine relevante Tagesmüdigkeit. Von 36 Patienten und 18 adipösen Normalkontrollen wurden Melatonin-Tagesprofile im Speichel durchgeführt. Dabei zeigten adipöse Kraniopharyngeompatienten signifikant ($p < 0,001$, Kruskal/Wallis) niedrigere Werte als normalgewichtige Kraniopharyngeompatienten und adipöse Kontrollen in den 2:00 und 8:00 Werten. Fünf adipöse Kraniopharyngeompatienten und ein Patient mit einem Astrozytom ^o I des Hypophysenstiels erhielt eine Polysomnographie und einen Multiplen-Schlaf-Latenz-Test. Hier zeigte nur 1 Patient von 6 ein obstruktives Schlafapnoesyndrom. Drei Patienten erfüllten die polysomnographischen Kriterien für eine Narkolepsie, die restlichen hatten auffallend frühe REM-Phasen in mindestens einer Tagesableitung. Therapieversuche mit Melatonin besserten bei einem Patienten die Tagesmüdigkeit zufriedenstellend, bei zwei weiteren leicht. In drei Patienten wurde die Symptomatik unter Stimulation (Methylphenidat, Modafenil) deutlich gebessert.

Diskussion: Die vorliegenden Daten legen eine hypothalamische Schädigung als gemeinsame Ursache für Adipositas und Tagesmüdigkeit nahe. Der überraschende Befund narkolepsieähnlicher Polysomnographiebefunde deutet im Licht der jüngsten Forschungsergebnisse über das hypothalamische Neuropeptid Orexin auf eine hypothalamische Schädigung hin. Tagesmüdigkeit ist ein bisher zu wenig beachtetes Gesundheitsproblem von Patienten nach Kraniopharyngeomoperation.

P 96 Schlafbezogene zentrale Apnoen bei Trigonocephaliesyndrom, Besserung nach frontoorbitalem Advancement und unter nasalem CPAP

A. Pyper¹, M. Poppe¹, S. Nolte-Buchholtz¹, E. Roesner², E. Paditz¹

1Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, 2Klinik für Kinderchirurgie, Technische Universität Dresden

Das Opitz-Trigonocephaliesyndrom (MIM *211750) ist durch die Symptome Trigonocephalus, Zahnfleischveränderungen, muskuläre Hypotonie, Herzfehler und Polysyndaktylie charakterisiert. Seit der Erstbeschreibung durch Opitz 1969 gibt es zahlreiche Fallberichte über dieses autosomal rezessiv vererbte Dysmorphiesyndrom, das auch als C-Syndrom bezeichnet wird.

Kasuistik: Wir berichten über einen 4 8/12 Jahre alten Jungen mit Synostose der Coronar- und Sagittalnaht mit resultierendem Trigenocephalus. Das Kind wurde wegen eines Hydrocephalus im dritten Lebensmonat mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt versorgt. Folgende Befunde legen eine Zuordnung zu einem Trigenocephaliesyndrom nahe: Trigenocephalus, Arnold-Chiari-Malformation Typ I, Agenesie des Corpus Callosum, tief stehende Ohren, Gingivahyperplasie, Subluxation der Fingergrundgelenke, Kryptorchismus, muskuläre Hypotonie bei kurzen Extremitäten, schwerwiegende statomotorische Retardierung, Herzfehler, zwei weitere betroffene Geschwister. Seit dem dritten Lebensjahr traten in zunehmender Häufigkeit Hinweise für eine schwerwiegende Atemregulationsstörung auf: tagsüber Episoden periodischer Atmung, im Schlaf über 100 zentrale, aber auch obstruktive und gemischte Apnoen pro Stunde mit Desaturationen bis zu 74 %. Trotz Entlastungstrepanation und frontoorbitalem Advancement bei erhöhtem Hirndruck bestanden weiterhin zentrale Apnoen mit Desaturationen < 70 %. Unter nasalem CPAP, das gut toleriert wurde, lagen im Schlaf kontinuierliche Sättigungswerte > 90 % vor.

Schlussfolgerungen: Bei Trigenocephaliesyndrom besteht die Gefahr zentraler Atemregulationsstörungen. Bei unserem Patienten stellte die CPAP-Atemhilfe sowie das frontorbitale Advancement eine effektive Therapie dieser Atemregulationsstörung dar

P 97 Restless-legs-Syndrom (RLS) und Schlafapnoesyndrom bei einem 9-jährigen Jungen

B. Dietz, B. Schlüter, F. Aksu

Vestische Kinderklinik Datteln, Universität Witten-Herdecke

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) ist eine häufige Ursache von Schlafstörungen. Charakteristisch sind intermittierend auftretende Parästhesien in den Beinen und unwillkürlich auftretende Beinzuckungen. Die Beschwerden treten meist in Ruhesituationen und nachts auf und bessern sich durch Bewegung.

Die Prävalenz des RLS wird mit 2 bis 10 % im Erwachsenenalter angegeben. Bei Kindern wird die Diagnose sehr selten gestellt.

Wir berichten über einen 9-jährigen Jungen, der seit dem 2. Lebensjahr über nächtliche Beinschmerzen klagte. Die Mutter des Patienten war seit 5 Jahren an einem Schlafapnoesyndrom und an einem Restless-legs-Syndrom erkrankt. Anhand der polysomnographischen Untersuchungen beim Kind wurde ein Restless-legs-Syndrom und gleichzeitig ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert. Die polysomnographisch charakteristischen Befunde der sogenannten periodic limb movements (PLMS, unwillkürliche Beinbewegungen) werden dargestellt und die Diagnosekriterien erläutert. Ätiopathogenetische Faktoren für beide Schlafstörungen werden diskutiert.

Nach Tonsillektomie kam es zur deutlichen Besserung der nächtlichen Atempausen und des Schnarchens. Unter niedrigdosierter L-DOPA Therapie besserte sich die Schlafqualität.

Schlussfolgerung: Nächtliche Beinschmerzen und gestörter Nachtschlaf können wegweisend sein für das Vorliegen eines RLS. Insbesondere bei positiver Familienanamnese sollte eine polysomnographische Untersuchung erfolgen. Das Krankheitsbild kann diff.-diagnostisch von den bei Kindern häufig (5-30 %) auftretenden sogenannten Wachstumsschmerzen abgegrenzt werden. Mit L-DOPA steht eine effiziente Therapieform zur Verfügung.
