

19. bis 22. 4. 2012

**38. Jahrestagung  
der Gesellschaft für  
Neuropädiatrie**

Münster



## Austausch in Wissenschaft und Praxis

*Gerhard Kurlemann und Barbara Fiedler, Münster*

Liebe Kolleginnen und Kollegen, wir freuen uns sehr, Sie auf der 38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie vom 19. bis 22. April 2012 begrüßen zu dürfen. Unsere Jahrestagung findet dieses Jahr in Münster - der Stadt des Westfälischen Friedens (1648) und der lebenswertesten Stadt (2004) der Welt - statt.

Folgende Themen sind Schwerpunkte unseres Kongresses:

- Pseudotumor cerebri im Kindesalter,
  - Polyneuropathien im Kindesalter,
  - Neuroprotektion und
  - „From gut to brain and back“ als Brückenschlag zu unserer Nachbardisziplin, der Gastroenterologie.
- Außerdem stehen die Themen
- Epilepsie,
  - Schlaf bei Kindern,
  - Schluckstörungen und
  - neurokutane Erkrankungen auf dem wissenschaftlichen Programm.

Da die memorierende Medizin „Einmal gesehen – sofort wieder erkannt“ in unserem klinischen Alltag eine große Rolle spielt, haben wir dieses Jahr die Anzahl der Videositzungen zu neuropädiatrischen Krankheitsbildern auf insgesamt drei erhöht.

Ein zweiter neuer Programmpunkt werden in diesem Jahr offene Arbeitsgruppen zur Erstellung von SOP's im Rahmen von Frühstücksseminaren sein. Im Anschluss an die vorangegangenen Übersichtsvorträge zu den Themen „Pseudotumor cerebri“ und „Mikrozephalie“ sind alle herzlich eingeladen, an den Frühstücksseminaren teilzunehmen und inhaltlich mitzuwirken.

Bereits zum neunten Mal wird die bewährte Fortbildungsakademie komplettär zu den wissenschaftlichen Sitzungen mehr Gewicht auf die praktischen Aspekte der Neuropädiatrie legen, und zwar mit den Themen der Klinischen Untersuchung, der Bildgebung, der Genetik und Dymorphologie sowie der Epilepsie. Das einführende Modul der Fortbildungsakademie „Kinderneurologie im Vogelflug – Latest News“ wird die Fortbildungsakademie eröffnen und ist – wie schon im letzten Jahr – für alle kostenfrei.

Neben den inhaltlichen Schwerpunkten ist uns die Nachwuchsförderung ein wichtiges Anliegen. In einer speziellen Sitzung der „Jungen Wissenschaft“ werden aktuelle Forschungsprojekte vorgetragen und diskutiert. Die Poster werden in einer großen Poster-Sitzung am Samstagmorgen vorgestellt, in der die Poster-Referenten individuell mit allen Kongressteilnehmern ihre Inhalte diskutieren können.

Die Sitzungen mit Kurzbeiträgen zu aktuellen Themen der Neuropädiatrie runden unser Programm ab.

Anstelle eines „klassischen Gesellschaftsabends“ laden wir dieses Jahr alle Kongressteilnehmer erstmalig zu einem exklusiven Konzertabend direkt im Kongressgebäude ein. Es spielen unter der Leitung von Tursan Tan das Westfälische Jugendkammerorchester, das Jugendstreichorchester sowie ausgewählte aktuelle Preisträger des Westfälischen Landeswettbewerbes „Jugend musiziert“.

Wir hoffen, Ihnen aus dem breiten Spektrum der Neuropädiatrie ein interessantes Programm zusammengestellt zu haben und freuen uns auf eine gemeinsame Tagung zum kollegialen Austausch in Praxis und Wissenschaft.



Prof. Dr.  
G. Kurlemann  
Tagungspräsident



Dr. B. Fiedler  
Tagungssekretärin



### ALLGEMEINE HINWEISE

19. bis 22. April 2012

**38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie****VERANSTALTUNGSORT**

Messe und Congress Centrum  
Halle Münsterland GmbH  
Albersloher Weg 32  
48155 Münster

**TAGUNGSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Neuropädiatrie

**KONGRESSEKRETÄRIN**

Dr. med. Barbara Fiedler  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Neuropädiatrie  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
Gebäude A1  
48149 Münster

**VERANSTALTER**

Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.  
[www.neuropaediatrie.com](http://www.neuropaediatrie.com)

**KONGRESSORGANISATION**

Intercongress GmbH  
Karlsruher Str. 3  
79108 Freiburg  
Tel.: +49 761 69699-0  
Fax: +49 761 69699-11  
[neuropaediatrie@intercongress.de](mailto:neuropaediatrie@intercongress.de)  
[www.intercongress.de](http://www.intercongress.de)



Foto: Presseamt Münster / Angelika Klausner



## INHALT



**2 Primäre Kopfschmerzen**  
**Biofeedback – Ein einfaches und wirksames Verfahren für die Praxis**  
 Hans-Jürgen Kühle

**4 Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**  
**Biomarker und Perspektiven für translationale Ansätze in der Therapie**  
 Michael W. Sereida

**5 Autismus-Spektrum-Störungen**  
**Genetik – neue Entwicklungen**  
 Sabine M. Klauack

**6 Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**  
**Elektrophysiologie und Ultraschalldiagnostik**  
 Matthias Schilling

**7 Dravet-Syndrom**  
**Der neuropsychiatrische Phänotyp im Erwachsenenalter**  
 Peter Martin

**8 Neuroprotektion in der Neonatologie**  
**Erythropoietin als potentielles Neuroprotektivum**  
 Achim Neubauer

**8 Mikrozephalie und häufige Syndrome**  
 Dagmar Wiecezorek

**9 Ausblick auf Neurorehabilitation**  
**Spiegelneurone und Imitation bei Kindern und Erwachsenen**  
 Ferdinand Binkofski

**10 Therapie kindlicher Schluckstörungen**  
**Das Gailinginger Konzept**  
 Paul Diesener

**11 Kinder-Demenz – selten erkannt**  
**Vernetzungsstrategien zur Bekämpfung einer tödlichen Kinderkrankheit**  
 Frank Stehr

**12 Buchtipps · Kalender · Impressum**

## Primäre Kopfschmerzen

# Biofeedback – Ein einfaches und wirksames Verfahren für die Praxis

Hans-Jürgen Kühle, Gießen

**Primäre Kopfschmerzen sind Schmerzsyndrome, die nicht durch eine Grunderkrankung wie z. B. eine Raumforderung bedingt sind. An solche Ursachen ist insbesondere dann zu denken, wenn meist schon innerhalb von zwei Wochen Ataxie, Erbrechen, Krampfanfälle oder neurologische Zeichen hinzutreten. Für primäre Kopfschmerzen ist dagegen der stationäre Verlauf – es wird nicht besser, aber auch nicht schlimmer – typisch. Außerdem gibt es meistens eine familiäre Disposition und der Patient ist in den Intervallen unbeeinträchtigt.**

Primäre Kopfschmerzen sind Regulationsstörungen auf Basis einer genetischen Disposition.

Jeder Mensch macht in seinem Leben Erfahrungen mit aversiven Reizen. Bei Vorliegen von Resilienzfaktoren kann das Erlebte eingeordnet und ohne negative Folgen für die Zukunft überwunden werden. Bei einer Disposition zu Migräne oder Spannungskopfschmerz jedoch werden die aversiven Reize im Schmerzgedächtnis archiviert. Treten diese wiederholt auf, kommt es zur Sensitivierung und Gründung eines Triggers für Schmerzzustände.

Auch wenn es eine Vielfalt von primären Kopfschmerzen geben soll, für das Kindes- und Jugendalter sind im Wesentlichen zwei Typen von Bedeutung: der episodische oder chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp mit und ohne Verspannung und die Migräne. Bei Kindern und Jugendlichen zwischen sieben und 17 Jahren haben Kopfschmerzen eine Präva-

### Migräne

Migräne liegt vor, wenn mindestens fünf Kopfschmerzattacken 1–72 Stunden angedauert haben. Meistens beginnt die Migräne einseitig, vorwiegend im Stirn- und/oder Augenbereich. Bei körperlicher Anstrengung in der Schmerzattacke wird der Schmerz heftiger und meist pulsierend, und es treten Erbrechen und/oder Licht- und Geräusch- oder Geruchsempfindlichkeit hinzu. Häufig können die Kinder auch über Eiskremkopfschmerz berichten; das Nichtvorhandensein schließt aber eine Migräne nicht aus. Manche Kinder haben Migräne in Form von regelmäßig auftretenden Bauchschmerzen oder Schwindelattacken oder Übelkeit und Erbrechen (zyklisches Erbrechen) ohne Kopfschmerzen. Das sind Migräne-Vorstufen, aus denen sich nach der Pubertät meist Migräne entwickelt.

Welchen Einfluss die Verarbeitung der Schmerzsituation hat, zeigt nicht

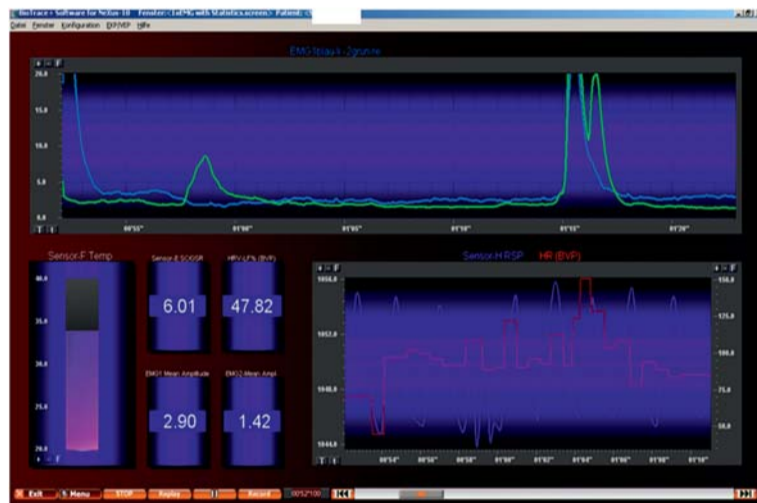


Abb. 1: EMG-Feedback-Sitzung grafisch dargestellt.

lenz von 15 %, d.h., ein Drittel der Patienten sind dadurch schwer belastet, es besteht also Handlungsbedarf.

### Episodischer oder chronischer Kopfschmerz

Kopfschmerz vom Spannungstyp liegt vor, wenn mindestens zehn Episoden 30 Minuten bis sieben Tage andauern, drückende, nicht pulsierende Schmerzqualität und milde bis mittlere Schmerzstärke vorliegen, es zu keiner Verschlechterung oder Erbrechen durch körperliche Aktivität kommt und Licht- und Geräuschempfindlichkeit nicht zusammen auftreten. Es gibt den Kopfschmerz episodisch an bis zu 15 Tagen im Monat oder chronisch über einen bis mehrere Monate hinweg. Durch diese Merkmale wird er von der Migräne abgegrenzt, kommt im Kindesalter aber auch kombiniert mit Migräneanfällen vor.

zuletzt die Wirksamkeit von Psychoedukation und Verhaltenstherapie bei beiden Kopfschmerzformen, z. B. mit dem MIPAS-Programm. Ob ich besondere Aufmerksamkeit und Zuwendung für meine Schmerzen bekomme oder stattdessen Zuversicht vermittelt bekomme, dass diese Schmerzphase überwunden wird, führt im ersten Fall über den Verhaltensgewinn zur Chronifizierung, während es im zweiten Fall auch beim Patienten Zuversicht auf Besserung auslösen kann. Dies gilt auch, wenn es pathophysiologische Erklärungen für den Ablauf der Schmerzsensitivierung beim Spannungskopfschmerz und für die mangelnde Habituation gegenüber aversiven Stimuli bei Migräne gibt. Ein weiterer evidenzbasierter Weg Schmerzen zu verlernen, ist die Biofeedbackbehandlung. Dabei werden dem Patienten körperliche Signale



Dr. Hans-Jürgen Kühle

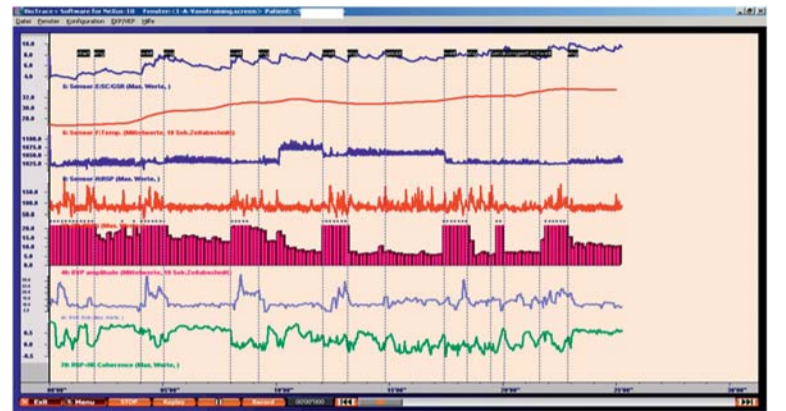


Abb. 2: Grafische Darstellung des erfolgreichen Verlaufs eines Vasokonstriktionstrainings zur Steuerung der Gefäßweite der Arteria temporalis.

zurückgemeldet, und er kann lernen, sie zu steuern. Die Sicherheit, die er darin erwirbt, baut Selbstwirksamkeit auf oder stellt sie wieder her. Kinder haben meist einen rascheren Zugriff auf ihre vegetativen Steuerungsfähigkeiten und die Effektstärken liegen um 30 % höher als bei Erwachsenen.

Biofeedback bewirkt über die Selbstwirksamkeitserfahrung eine Stärkung der Kompetenz des Patienten und erreicht im günstigen Fall eine Automatisierung einer effektiven Copingstrategie unabhängig vom sozialen Kontext. Ob beim Vasokonstriktionstraining bei Migräne nicht außerdem noch wirksam in den pathophysiologischen Ablauf eingegriffen wird, ist wegen mangelnder Forschung noch nicht sicher geklärt. Biofeedbackbehandlung ist Verhaltensmedizin mit technischen Hilfsmitteln. Beim Spannungskopfschmerz wird ausführlich ermittelt, ob es messbare Verspannungen gibt, und es dem Patienten gelingt, nach Anspannung in den Entspannungszustand zurückzukehren. Dies gelang einem 12-jährigen Jungen in der EMG-Feedback Sitzung (Abb. 1) Bei Migräne kommen Handerwärmungstraining, EMG-Entspannung, Neurofeedback zur Stärkung von mentaler Entspannung und Vasokonstriktionstraining zur Steuerung der Gefäßweite der Arteria temporalis zum Einsatz. Hier ein Beispiel eines erfolgreichen Verlaufes: Der 10-jährige Patient hat in acht Sitzungen gelernt, seine Gefäßweite willkürlich weit und eng zu stellen, wie es an den roten Balken sichtbar wird. Er hat diese Fähigkeit auch nach zwei Jahren bewahrt, hatte in diesen Jahren nur eine Migräneattacke und nur sehr selten etwas Kopfweh (Abb. 2) Im Vortrag werden weitere Beispiele und die Anwendung in der Praxis vorgestellt. Die nötigen Vorkenntnisse können auf Seminaren der Deutschen Gesellschaft für Biofeed-

back (DGBfb e. V., www.dgbfb.de) erworben werden. Sie bietet ein Weiterbildungscurriculum an, an dessen Ende der Titel „Biofeedbacktherapeut“ oder „Neurofeedbacktherapeut“ stehen.

Biofeedback ist noch keine Kassenleistung. Die DGBfb hat jedoch seit März 2012 zusammen mit der BKK Advita einen Modellversuch für die Biofeedbackbehandlung bei Kopfschmerzen gestartet. Für teilnehmende Patienten ist die Behandlung kostenlos und in die Vergütung der Ärzte oder Psychologen sind auch die Weiterbildungskosten enthalten. Teilnahmevoraussetzung für Ärzte und Psychologen ist der Titel „Biofeedbacktherapeut“ der DGBfb e. V.. In Regionen, wo es keine Biofeedbacktherapeuten gibt, können jedoch auch Ärzte und Psychologen die Teilnahme beantragen, die sich erst in der Weiterbildung zum Biofeedbacktherapeuten befinden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Hans-Jürgen Kühle  
 Niedergelassener Neuropädiater  
 Ostanlage 2  
 35390 Gießen  
 hans.kuehle@t-online.de  
 www.dr-kuehle.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 19. April 2012  
 14:45–15:15 Uhr  
 Weißer Saal

**WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG**  
**Ambulante Neuropädiatrie**  
 Vorsitz: U. Bettendorf (Hirschaid)  
 und J. Sperner (Lübeck)





# Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

## Biomarker und Perspektiven für translationale Ansätze in der Therapie

Michael W. Sereda, Göttingen



Priv.-Doz. Dr. Michael W. Sereda

Mit einer Prävalenz von 1: 2500 ist die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) oder hereditär-motorisch-sensible Neuropathie (HMSN) die häufigste hereditäre Neuropathie [1, 2]. Allein in Deutschland sind von der autosomal dominanten, demyelinisierenden CMT-Erkrankung (CMT1A) etwa 30.000 Patienten betroffen [3]. Klinisch ist die CMT-Erkrankung durch eine langsam progrediente, symmetrische und distal betonte Muskelatrophie geprägt (Abb. 1). Sensible Symptome können variabel hinzukommen. Ursächlich liegen der Erkrankung zum einen Schwannzell-spezifische Gendefekte zu Grunde, die zu einer Demyelinisierung von Axonen im peripheren Nerven führen („demyelinisierende Form“, CMT1). In Biopsaten des Nervus suralis sind neben der Demyelinisierung großkalibriger Axone insbesondere „Zwiebelschalenformation“ für die CMT-Erkrankung charakteristisch [2, 4]. Ein sekundärer axonaler Verlust bedingt die konsekutive Muskelatrophie und die klinische Symptomatik. Andererseits führen Mutationen von neuronal exprimierten Genen direkt zu einem axonalen Verlust („axonale Form“, CMT2).

Heute werden die verschiedenen Subtypen der CMT-Erkrankung anhand molekulargenetischer Untersuchungen klassifiziert. Mittlerweile sind 871 Mutationen in 42 Genen identifiziert worden [5] (für eine aktuelle Liste siehe [www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/](http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/)). Tab. 1 gibt einen Überblick über die demyelinisierenden CMT-Subtypen (CMT1). Dem häufigsten Subtyp CMT1A liegt eine intrachromosomale Duplikation auf Chromosom 17p11.2 zugrunde [6, 7]. In dieser Duplikationsregion findet sich das Gen für das Periphere Myelin Protein 22 kDa (PMP22) welches somit in CMT1A-Patienten in drei Kopien (statt zwei Kopien bei Gesunden) vorliegt. Diese 50 % Gendosiserhöhung führt zu einer toxischen Überexpression des PMP22-Gens [8, 9, 19]. Die CMT1A-Erkrankung gehört somit zu der Gruppe der „Gendosiserkrankung“. Bei ca. 71 % der demyelinisierenden CMT-Patienten (CMT1) und bei ca. 55 % aller Patienten mit einer gesicherten CMT-Erkrankung findet sich der Subtyp CMT1A [11].

### Aktuelle Therapiestrategien der CMT1A-Erkrankung

Für die CMT-Erkrankung sind keine kausalen Therapieoptionen bekannt. Supportive Maßnahmen beinhalten Physiotherapie, sowie orthopädie-technische und chirurgische Behandlungen zum Funktionserhalt insbesondere der unteren Extremität. Symptomatisch können Analgetika zur Linderung des neuropathischen und mechanischen Schmerzes eingesetzt werden [12]. Neue Behandlungsmöglichkeiten befinden sich bis jetzt nur in experimenteller Erprobung. Als Vorstufe von klinischen Arzneimittelstudien sind geeignete Tiermodelle essentiell für die Entwicklung neuer Therapiestrategien. Für die CMT1A-Erkrankung wurden verschiedene Pmp22 transgene Mausmodelle [13, 14, 15] und ein Rattenmodell (CMT-Ratte) [16] entwickelt. Dabei imitieren insbesondere die Pmp22 transgenen Ratten die humane CMT-Erkrankung auf histopathologischer, elektrophysiologischer wie phänotypischer Ebene [16, 17]. Mit Hilfe der Tiermodelle wurden erste präklinische Therapiestrategien entwickelt:

### 1. Ascorbinsäure (Vitamin C)

Ascorbinsäure ist essentiell für die Myelinisierung in vitro und in vivo, wobei sie zur Ausbildung der Basallamina von Bedeutung ist [18, 19]. Eine experimentelle Therapiestudie mit Ascorbinsäure führte in einem Pmp22 transgenen Mausmodell zu einer Verbesserung der klinischen und histopathologischen Parameter [20]. Aufgrund dieser Ergebnisse folgten insgesamt vier randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien in CMT1A-Patienten. Alle Studien zeigten keinen Erfolg nach der Ascorbinsäure-Behandlung [21, 22, 23, 24]. Als Ursache für die negativen Studienergebnisse wurden eine zu kurze Therapiedauer (1–2 Jahre) und insensitive klinische Parameter diskutiert. Der bei diesen Studien verwendete „CMT Neuropathie Score“ (CMTNS) verschlechtert sich in CMT1A-Patienten nur um 0,7 Punkte pro Jahr, auf einer Skala von 0 bis 36 [25]. Somit besteht ein dringender Bedarf nach sensitiveren klinischen Parametern, welche die klinische Verschlechterung messen können [26].

Tab. 1: Ausgewählte Subtypen der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1 (modifiziert nach Meyer zu Hörste und Sereda, 2005).

CMT Form	Typische Charakteristika	Vererbung	Prävalenz	Locus	Mutiertes Gen
CMT1A	Typische CMT1, Beginn in der 2. Lebensdekade variabler Beginn	AD	Häufig	17p11.2	PMP22 Duplikation / Punktmutation
CMT1B	Wie CMT1A aber schwerere Ausprägung	AD	Häufig	1q22-q23	PO / MPZ
CMT1C	Typische CMT1	AD	Selten	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1/CMT1D	Wie CMT1A aber oft schwerere und frühere Ausprägung	AD	Selten	10q21.1-q22.1	EGR2
HNPP	Wiederkehrende schmerzlose Druckpareesen	AD	Häufig	17p11.2	PMP22 Deletion

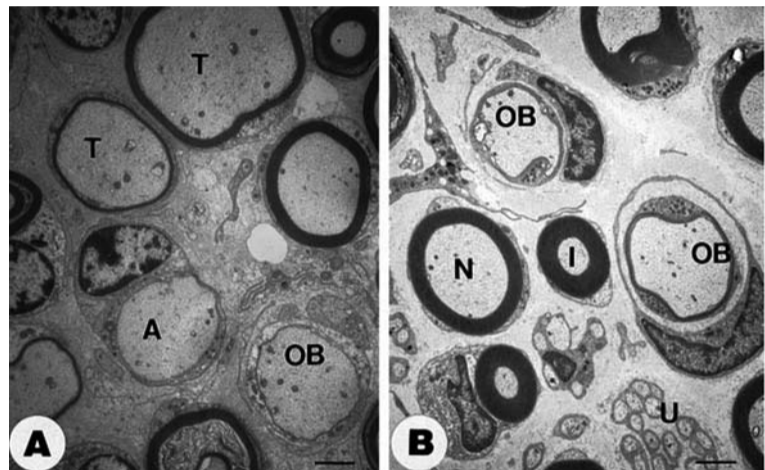


Abb. 2: CMT-Ratten imitieren histopathologische Merkmale der humanen CMT-Erkrankung. T: hypomyelinisiertes Axon, A: demyelinisiertes Axon, OB: „Zwiebelschalenformation“, N: hypermyelinisiertes kleines Axon, U: unmyelinisiertes Axon (modifiziert nach Sereda et al., 1996)

### 2. Progesteronantagonist

Bei der CMT1A-Erkrankung handelt es sich um eine Gendosiserkrankung mit pathologischer Steigerung der Expression des PMP22-Gens. Ein kausaler Therapieansatz besteht in der Senkung dieser toxischen Überexpression unter einen putativen Schwellenwert, der für die Schwannzelle noch „verträglich“ ist. Da die Expression der Myelogene PMP22 und MPZ durch das Sexualhormon Progesteron gesteigert werden [27], bestand eine experimentelle Therapiestrategie darin, die Überexpression von PMP22 durch einen Progesteronantagonisten zu senken. Die Gabe des bei Patienten nicht zugelassenen Progesteronantagonisten Onapriston führte in CMT-Ratten zu einer Senkung der Pmp22-Expression, und verbesserte in der Folge den klinischen, neurophysiologischen und neuropathologischen Phänotyp [10, 17].

In einer neueren Studie konnten wir die positive Wirkung der Antiprogesterone in der CMT-Ratte mit einem neuen, für Patienten sicheren Progesteronantagonisten bestätigen. Hierbei konnte der Progesteronantagonisten nicht nur den axonalen Verlust peripherer Nerven, sondern auch den Verlust von Alpha-Motoneuronen im Rückenmark mindern. In Hinblick auf zukünftige Studien konnten wir nachweisen, dass Biomarker [28] auch in experimentellen Therapiestudien in CMT-Ratten verwendet werden können, um den Therapieeffekt im Verlauf zu messen (Weiss und Sereda., unpubliziert).

Zusammengefasst konnten wir mit

zwei unterschiedlichen Progesteronantagonisten nachweisen, dass diese durch die Senkung der PMP22-Überexpression den klinischen Phänotyp in CMT-Ratten verbessern. Humane klinische Studien müssen zeigen, ob Progesteronantagonisten in der Lage sind den Verlauf der CMT1A-Erkrankung zu lindern.

### 3. Curcumin

Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Behandlung mit dem indischen Gewürz Curcumin. Es wird als ein neuroprotektiver Wirkstoff diskutiert und weist entzündungshemmende, antioxidative, anti-proteinanhäufende Eigenschaften auf [29]. Eine experimentelle Therapiestudie in der TremblerJ-Mausmutante, bei der eine Punktmutation im Pmp22-Gen die schwere Dejerine-Sottas-Krankheit bedingt (CMT3), zeigte die positive Wirkung des Curcumins auf den Krankheitsverlauf junger Tiere [30]. In unpublizierten Studien wurde auch die CMT-Ratte erfolgreich mit dem Gewürzextrakt Curcumin behandelt. Dabei verringerte die Curcumin-Therapie in bereits symptomatischen CMT-Ratten den axonalen Verlust (Weiss und Sereda., unpubliziert). Curcumin weist auch in hoher Dosierung keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf [31] und stellt eine weitere Therapieoption dar, die in klinischen Studien mit CMT-Patienten untersucht werden muss.



Abb. 1: Patienten mit distal betonten Muskelatrophien. Interessäre Atrophie der Mittelhand (A) und pes cavus Deformation (B - D) (Neurogenetik Ambulanz, Universitätsmedizin Göttingen)



FORTSETZUNG VON SEITE 4

**Biomarker und Perspektiven für translationale Ansätze in der Therapie****4. Neurotrophin-3**

Neurotrophin-3 (NT-3) ist ein Wachstumsfaktor, der für das Überleben von Schwannzellen notwendig ist [32]. In einem verblindeten und Placebo kontrollierten Pilotexperiment wurden vier CMT1A-Patienten für 24 Wochen mit rekombinanten NT-3 (r-metHuNT-3) behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der sensiblen Defizite und des „Neuropathy Impairment Score“. Motorische Einschränkungen blieben jedoch unverändert. NT-3 wurde gut vertragen. Eine Bestätigung dieser Studie jedoch steht in Anbetracht der geringen eingeschlossenen Patientenzahl aus.

**Biomarker und Patientenregister in CMT**

Bei zukünftigen Studien könnten Biomarker einen sensitiveren Erkrankungsparameter der CMT-Erkrankung darstellen [28]. In einem Verbundprojekt werden derzeit Patienten an den Zentren München (Friedrich-Baur Institut, Prof. Maggie Walter), Göttingen (Universitätsmedizin Göttingen) und Münster (Universitätsklinikum Münster) rekrutiert, um sensitive Parameter für den Verlauf der CMT Erkrankung zu gewinnen. Auch CMT-Patienten

aus dem europäischen Ausland (Vereinigtes Königreich, Spanien, Italien, Belgien, Frankreich, Tschechische Republik) werden an speziellen Zentren rekrutiert, um möglichst valide Biomarker zu etablieren (Information unter [www.em.mpg.de/index.php?id=279](http://www.em.mpg.de/index.php?id=279)).

In Deutschland können Patienten voraussichtlich ab Mitte 2012 an drei der oben genannten Zentren (München, Göttingen, Münster) in das CMT-Patientenregister eingeschlossen werden. Dieses Register wird zu einer verbesserten Versorgung von CMT-Patienten beitragen und helfen, Patienten für klinische Studien zu rekrutieren. Biomarker und Patientenregister werden helfen, experimentelle Studien aus dem Tiermodell in die klinische Medizin zu „translatieren“.

**LITERATUR**

- 1 Skre H Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin. Genet 1974; 6 (2): 98–118.
- 2 Schenone A et al. Inherited neuropathies. Curr Treat Options Neurol 2011; 13 (2): 160–79.
- 3 Grehl H und Rautenstrauf B. Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien. Konsequenz molekulargenetischer Befunde für Diagnostik und Therapie. Dt Ärztebl 1997; 94 (19): 1275–78.
- 4 Gabreëls-Festen A, Wetering RV. Human nerve pathology caused by different mutational mechanisms of the PMP22 gene. Ann. N. Y. Acad. Sci 1999; 883: 336–43.
- 5 Reilly MM et al. 16th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth dis-

ease (CMT). Neuromuscul. Disord 2010; 20(12): 839–46.

- 6 Lupski JR et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 1991; 66(2): 219–32.
- 7 Raeymaekers P et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. Neuromuscul. Disord 1991; 1(2): 93–7.
- 8 Palau F et al. Origin of the de novo duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: unequal nonsister chromatid exchange during spermatogenesis. Hum. Mol. Genet 1993; 2(12): 2031–35.
- 9 Suter U et al. Disease mechanisms in inherited neuropathies. Nat. Rev. Neurosci 2003; 4(9): 714–26.
- 10 Meyer-zu-Hörste und Sereda. Genetische Defekte der Myelinbildung: Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A). Neuroforum 2005; (1/05): 25–30.
- 11 Nelis E et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. Eur. J. Hum. Genet 1996; 4 (1): 25–33.
- 12 Shy ME. Therapeutic strategies for the inherited neuropathies. Neuromolecular Med 2006; 8(1-2): 255–78.
- 13 Huxley C et al. Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice. Hum. Mol. Genet 1998; 7(3): 449–58.
- 14 Magyar JP et al. Impaired differentiation of Schwann cells in transgenic mice with increased PMP22 gene dosage. J. Neurosci 1996; 16(17): 5351–60.
- 15 Robertson AM et al. Comparison of a new pmp22 transgenic mouse line with other mouse models and human patients with CMT1A. J. Anat 2002; 200(4): 377–90.
- 16 Sereda MW et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 1996; 16(5): 1049–60.
- 17 Sereda, MW et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nat. Med 2003; 9(12): 1533–37.
- 18 Eldridge, CF et al. Differentiation of axon-related Schwann cells in vitro. I. Ascorbic acid regulates basal lamina assembly and myelin formation. J. Cell Biol 1987; 105(2): 1023–34.
- 19 Gess B et al. Sodium-dependent vitamin C transporter 2 deficiency causes hypomyelination and extracellular matrix defects in the peripheral nervous system. J. Neurosci 2011; 31(47): 17180–92.
- 20 Passage E et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat. Med 2004; 10(4): 396–401.
- 21 Burns J et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. Lancet Neurol 2009; 8(6): 537–44.
- 22 Michailov GV et al. Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. Science 2004; 304(5671): 700–3.
- 23 Verhamme C et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. BMC Med 2009; 7: 70.
- 24 Shy ME et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Neurology 2008; 70(5): 378–83.
- 25 Murphy SM et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. J. Peripher. Nerv. Syst 2011; 16(3): 191–98.
- 26 Melcangi RC et al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. Brain Res. Brain Res. Rev 2005; 48(2): 328–38.
- 27 Fledrich R et al. A rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A recapitulates disease variability and supplies biomarkers of axonal loss in patients. Brain 2012; 135(2): 72–87.
- 28 Cole GM et al. Neuroprotective effects of curcumin. Adv. Exp. Med. Biol 2007; 595: 197–212.

- 29 Khajavi M et al. Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. Am. J. Hum. Genet 2007; 81(3): 438–53.
- 30 Cheng AL et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Res 2001; 21(4B): 2895–900.
- 31 Meier C et al. Developing Schwann cells acquire the ability to survive without axons by establishing an autocrine circuit involving insulin-like growth factor, neurotrophin-3, and platelet-derived growth factor-BB. J. Neurosci 1999; 19(10): 3847–59.

**KORRESPONDENZADRESSE**

Priv.-Doz. Dr. med. Michael W. Sereda  
„Molekulare und Translationale Neurologie“  
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin  
Hermann-Rein-Straße 3  
37075 Göttingen  
sereda@em.mpg.de

**PROGRAMMHINWEIS**

Donnerstag, 19. April 2012  
15:00–15:30 Uhr  
Congress Saal

**WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG  
Charcot-Marie-Tooth-Syndrom  
in der Neuropädiatrie**

Vorsitz: J. Burns (Westmead) und  
P. Young (Münster)

## Autismus-Spektrum-Störungen Genetik – neue Entwicklungen

Sabine M. Klauck, Heidelberg



Priv.-Doz. Dr.  
Sabine Klauck

**Die aktuellen methodisch-technischen Fortschritte der biologisch-medizinischen Forschung erlauben bereits einen guten Einblick in die Genetik der Autismus-Spektrum-Störungen (ASS). Die Definition genetischer Risikofaktoren durch Untersuchung großer Patientenkollektive führt zum Verständnis der Entwicklungsstörungen im Gehirn und der Komplexität der zugrundeliegenden Pathomechanismen.**

Die Vielzahl an molekulargenetischen und epidemiologischen Untersuchungen von ASS der letzten zwanzig Jahre belegt mit ziemlicher Sicherheit, dass die Ursachen dieser neuropsychiatrischen Entwicklungsstörungen größtenteils genetisch bedingt sind. Die phänotypischen symptomatischen Merkmale von Patienten mit ASS liegen in der Störung sozialer Interaktion und Kommunikation, der fehlenden oder gestörten Sprachentwicklung und ausgeprägten restriktiven Interessen, kombiniert mit stereotypen Verhaltensmustern. Zu den ASS zählen der frühkindliche Autismus, das Asperger-Syndrom und die nicht näher spezifizierten tiefgreifenden Entwicklungsstörungen.

Die Identifizierung krankheitsrelevanter genetischer Risikofaktoren bei ASS vor dem Hintergrund einer heterogenen Symptomatik mit Auswirkung auf das menschliche Sozialverhalten stellt eine sehr große Herausforderung dar. Die Entwicklung

international anerkannter psychiatrischer Untersuchungsinstrumente, wie ADI-R und ADOS, ermöglichte erst die standardisierte Erfassung und Beschreibung der krankheitsrelevanten Symptomatik in großen Patientenkollektiven. Zunehmend wird aber klar, dass die Zuordnung genetischer Risikofaktoren zu den diagnostischen Untergruppen und deren Endophänotypen einer noch besseren differentiellen Diagnostik bedarf, mit dem Ziel, letztendlich die Pathomechanismen der ASS aufzuklären.

Ausgehend von der Annahme, dass Anfälligkeitsgene bei ASS eine große Rolle spielen, stützte sich deren Identifizierung bisher auf drei verschiedene molekulargenetische Ansätze:

- Genomweite Analysen („genome screens“) zur Untersuchung auf Kopplung oder Assoziation von Genorten in Familien mit betroffenen Geschwisterpaaren,
- Assoziationsstudien mit zielgenauen polymorphen Markern in

verschiedenen Genombereichen und innerhalb von Kandidatengenomen sowie

- zytogenetische Studien zum Aufspüren von chromosomalen Aberrationen.

Die eher seltenen Chromosomenaberrationen können Hinweise auf ASS-relevante Genorte geben. Die technischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Microarray-Chiptechnologie zur Analyse von Genombereichen, die Insertionen oder Deletionen über mehrere hundert Basenpaare („copy number variations“, CNVs) identifizieren können, oder die Gentyppisierung von Einzelnucleotid-Polymorphismen („single nucleotide polymorphism“, SNP) für genomweite Assoziationsstudien („genome wide association studies“, GWAS), haben in jüngster Zeit zur Identifizierung einer großen Anzahl neuer Kandidatengenloci für ASD beigetragen. In Zukunft wird auch die heutzutage sehr effiziente DNA-Sequenzierung im Zuge der „Next

Generation Sequencing“-Methoden eine bedeutende Rolle spielen. Die Datenflut der GWAS- und CNV-Analysen wird mit biostatistischen Methoden global untersucht, um daraus Schlüsse auf die molekularen Pathomechanismen in Bezug auf Gene und regulatorische Genomregionen zu ziehen. Sogenannte „Pathway-Analysen“ können dabei Hinweise auf zugrunde liegende zelluläre Entwicklungs- und Stoffwechselprozesse geben. Trotz immer größerer Patientenkollektive und der daraus resultierenden Daten ist die Definition eindeutig den ASS zuzuordnenden Genvarianten allerdings bisher nicht gelungen.

Viele der Genprodukte aus diesen Studien sind am Prozess der glutamatergen Synaptogenese und synaptischen Plastizität beteiligt. Hierzu gehören beispielsweise Zelladhäsionsmoleküle wie Neurexine (NRXN, CNTNAP2), Contactin (CNTN3) sowie auch SHANK2 und SHANK3 („SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2 or 3“) verantwortlich für die stabile Ausbildung der synaptischen Dendritenbereiche insbesondere des synaptischen Spalts. Eine Störung der Zell-Zell-Konnektivität im Verlauf der Bildung und Erhaltung des synaptischen Spalts verändert nachfolgend die neuronale synaptische Dynamik und Plastizität, die in relevanten Gehirnarealen für die komplexe Funktionalität von Signalverarbeitungsprozessen essentiell ist. Interessanterweise kodieren viele Kandidatengene für ASS für Membranproteine, aber auch für Proteinprodukte, die an der den-

dritischen Translation und Sekretion der Oberflächenproteine und Rezeptoren beteiligt sind.

**Fazit**

Trotz des Fortschritts ist die endgültige Identifizierung grundlegender Anfälligkeitsgene für ASS weiterhin eine Herausforderung für die Zukunft. Individuelle tierexperimentelle Ansätze zur Analyse bereits bekannter Risikogene sollen zur Entwicklung therapeutischer Targets für eine medikamentöse Therapie beitragen. Das Ziel der weltweit durchgeführten molekulargenetischen Studien ist, dass eine Verknüpfung medikamentöser Therapien mit der Möglichkeit einer frühen Intervention durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen, aufgrund des Erkennens von Risikofaktoren im genetischen Pool von Probanden mit Prädisposition zu ASS, ermöglicht wird.

**KORRESPONDENZADRESSE**

Priv.-Doz. Dr. Sabine Klauck  
Abt. Molekulare Genomanalyse (B050)  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg  
s.klauck@dkfz.de

**PROGRAMMHINWEIS**

Freitag, 20. April 2012  
11:25–11:50 Uhr  
Congress Saal

**WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG  
Autismus**

Vorsitz: Sabine M. Klauck (Heidelberg),  
G. Kluger (Vogtareuth)

# Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

## Elektrophysiologie und Ultraschalldiagnostik

Matthias Schilling, Münster



Priv.-Doz. Dr.  
Matthias Schilling

**Ultraschall wird in der Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen erst seit einigen Jahren eingesetzt. Das Interesse an dieser Methode nimmt stetig zu, da der Ultraschall als bildgebendes Verfahren breit verfügbar, schnell durchführbar und kostengünstig ist. In Ergänzung zur Elektrophysiologie liefert die Sonographie wertvolle Informationen über die Morphologie der Nerven und der umgebenden Strukturen. Wegen der Schmerzlosigkeit hat die Sonographie gegenüber der Elektrophysiologie insbesondere für die Untersuchung von Kindern große Vorteile.**

Die Aussagekraft dieser diagnostischen Methode hängt von der verwendeten Technik, der Erfahrung des Untersuchers und ihrem sinnvollen Einsatz ab. Zur Untersuchung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung sind neben einzelnen Fallberichten jedoch bislang kaum systematische Studien durchgeführt worden.

Das Ziel dieses Kongressbeitrages ist, einen Überblick über die bisherigen Erkenntnisse zu diesem Thema zu geben. Anschließend sollen anhand eigener Untersuchungsdaten die Eigenschaften der hochauflösenden Nervenultraschall bei der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung I (CMT1A) beschrieben und im Vergleich zur Neurographie dargelegt werden.

Zur Generierung von Normwerten und Einordnung pathologischer Befunde sind in einer Studie von Zaidman et al. (Muscle & Nerve, 2009) 90 gesunde Probanden im Alter von zwei bis 80 Jahren und 100 Patienten (2–84 Jahre) mit verschie-

denen Neuropathien untersucht worden. Die gemessenen Nervenquerschnittsflächen der Armmerven korrelierten insbesondere bei Kindern mit der Körpergröße. Dies galt für beide Geschlechter. Alter und BMI hatten dagegen keinen zusätzlichen Effekt auf die Nervenquerschnittsfläche. Die Untersuchungen proximal und distal gemessener Nervenabschnitte ergaben, dass die Armmerven grundsätzlich distal etwa 10 % dünner sind als proximal. Eine Ausnahme stellten anatomische Engstellen dar, wo sich die Nerven 10–30 % dicker präsentierten. Dieses Phänomen nahm mit höherem Alter weiter zu. Bei den Patienten mit Neuropathien zeigten 100 % der Gruppe mit CMT1A (11/11) verdickte Nerven, 86 % der Patienten mit einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) (31/36) und 47 % der Patienten mit einer akut inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (AIDP) (8/17).

Die deutlichsten Nervenhypertrophien waren bei der CMT1A (3,5-fach) und der CIDP (2,3-fach) zu verzeichnen. Ergebnisse anderer Studien ergaben, dass bei der AIDP auch 15 Jahre nach der Erkrankung noch verdickte Nervenquerschnittsflächen nachweisbar waren. Für die CIDP-Patienten korrelierte ein steigender Durchmesser der Nerven mit der Dauer der Erkrankung und reduzierter durchschnittlicher motorischer und sensibler Nervenleitgeschwindigkeit. In einer Analyse der Literatur zur Gruppe der hereditären motorischen und sensiblen Polyneuropathien haben die Patienten mit einer CMT1A oder CMT1B die größten Nervenquerschnittsflächen, gefolgt von der CMT2. Die Größe der Nerven von Patienten mit einer CMTX unterschied sich nicht von den Kontrollgruppen.

In unserer Studie wurden 25 Kinder und Jugendliche im Alter von 6–16 Jahren mit einer CMT1A untersucht.

Bei allen Patienten lag eine genetisch gesicherte Duplikation des PMP22-Gens vor. Zudem wurde eine Kontrollgruppe mit 26 gesunden Probanden im Alter von 4–19 Jahren untersucht. Neurographisch wurde die motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. ulnaris der dominanten Seite ermittelt. Dargestellt wurden der N. ulnaris und N. medianus beidseits im Querschnitt auf Höhe der distalen Handgelenksfalte und im mittleren Drittel des Unterarmes.

Wie erwartet bestand bei den Patienten mit CMT1A eine signifikante Reduktion der motorischen und sensiblen NLG, während die Kontrollpersonen Normwerte erreichten. Die sonographische Untersuchung war als schmerzfreie Methode bei den Kindern im Vergleich zur Neurographie leichter durchzuführen. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Körperlänge und der Nervenquerschnittsfläche. Bei den CMT1A-Patienten ergaben sich auf allen gemessenen Höhen signifikant vergrößerte Nervenquerschnittsflächen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Dies betraf bereits die jüngsten Kinder in frühen Erkrankungsstadien. Darüber hinaus war die Vergrößerung der Nervenquerschnittsfläche bezogen auf die Körperlänge bei den erkrankten Probanden überproportional. Im direkten Vergleich der motorischen NLG des N. ulnaris mit den sonographischen Messungen des Nerven ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der ermittelten Querschnittsfläche des Nerven und der

NLG, d. h. je verdickter der Nerv umso langsamer die Nervenleitgeschwindigkeit.

Die hochauflösende Sonographie der peripheren Nerven ist breit verfügbar und kostengünstig. Sie ist als schmerzfreie Untersuchung insbesondere bei Kindern einfach in der Durchführung und liefert wertvolle Zusatzinformationen in der Diagnostik von Neuropathien. Bei der CMT1A ist bereits in frühem Erkrankungsalter eine wesentliche Hypertrophie der Nerven nachweisbar. Diese Information kann für die Differentialdiagnostik von hereditären Neuropathien hilfreich sein und den Einsatz genetischer Diagnostik steuern oder als Screening von betroffenen Personen innerhalb einer Familie mit genetisch gesicherten Erkrankten dienen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Schilling  
Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48149 Münster  
matthias.schilling@ukmuenster.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 19. April 2012  
14:00–14:30 Uhr  
Congress Saal

### WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG Charcot-Marie-Tooth-Syndrom in der Neuropädiatrie

Vorsitz: J. Burns (Westmead) und  
P. Young (Münster)

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Ernährungsteam „etp-junior“ – effiziente enterale Ernährungstherapie

## Mehr Sicherheit in der Nährstoffversorgung gefordert

**Die Zahl behinderter Kinder und Jugendlicher, die in Deutschland stationär behandelt werden müssen, hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Dass dabei jedes dritte behinderte Kind mangelernährt zur Aufnahme kommt, zeigte eine Studie aus dem Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München. Störungen der Sensomotorik, der Appetitregulation und der Kommunikation führen bei behinderten Kindern zu Essstörungen. Schnell entwickelt sich daraus eine Mangelernährung, die sich negativ auf den Gesundheitszustand und die Entwicklung auswirkt. Fehl- und unterernährte Kinder haben häufiger Infekte, ihr Gehirn entwickelt sich verzögert, ihre kognitiven Fähigkeiten leiden. Die Eltern wiederum quält die Ungewissheit, ob sie ihr Kind bedarfsgerecht versorgen.**

So individuell wie die Behinderungen der Kinder, so individuell kann auch die Ernährungssituation sein. Besteht eine eingeschränkte Wahrnehmung, können sich die Kinder der Umwelt oft nur indirekt mitteilen. Dem Geschmackserlebnis kommt dann eine besondere Bedeutung zu und so sollte eine orale Ernährung bei diesen Kindern stets im Vordergrund stehen.

### Mehr Freiraum für andere Aktivitäten

Können die Kinder schlecht kauen oder schlucken, sind die Eltern nicht nur durch die Häufigkeit, sondern vor allem auch durch die Dauer der einzelnen Mahlzeiten stark beansprucht. Nicht selten verbringen Eltern und Betreuer Stunden mit dem

Füttern ihres Kindes. Dennoch reicht die Nahrungsmenge oft nicht aus. Insbesondere bei Kindern mit schwerer bzw. mehrfacher Behinderung kommt es dadurch häufig zu einer Mangelernährung. Dabei besteht die Möglichkeit, den Kindern mit Hilfe von Trink- und Sondennahrung alles zu geben, was es braucht, und durch eine effiziente enterale Ernährungstherapie mehr Freiraum für andere Aktivitäten zu schaffen.

Die enterale Ernährung über eine PEG-Sonde bei längerfristigen Ess-, Gedeih- und Ernährungsstörungen sichert behinderten Kindern eine bedarfsgerechte Nahrungszufuhr und stabilisiert ihren körperlichen und psychischen Zustand. Den Eltern verschafft sie zusätzliche Zeit

für eine positive, entspannte und förderliche Zuwendung zum behinderten Kind. Darüber hinaus gewinnen die Eltern und Betreuer Freiräume für andere familiäre und eigene Bedürfnisse.



**Nutricia unterstützt Eltern mit dem Ernährungsteam „etp-junior“, Broschüren und Website**  
[www.meinkindistbesonders.de](http://www.meinkindistbesonders.de)

Kinder stellen andere Ansprüche an eine bedarfsgerechte Versorgung und Ernährung als Erwachsene. Gerade im Krankheitsfall ist eine bedarfsdeckende Zufuhr aller not-

wendigen Nährstoffe wichtig, um Mangelernährung zu vermeiden und eine altersgerechte Entwicklung zu ermöglichen. Deshalb hat Nutricia spezielle Trink- und Sondennahrungen für Kinder entwickelt. Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und eine langjährige Erfahrung im Bereich der klinischen Ernährung in der Pädiatrie fließen in das Pädiatriesortiment von Nutricia ein. Mit dem Ernährungsteam „etp-junior“ unterstützt Nutricia Eltern von kranken und behinderten Kindern, die über eine Sonde ernährt werden, in der Pflege und Betreuung.

Mit viel Einfühlungsvermögen erleichtert ein Team aus examinierten Pflegekräften den Umgang mit Trink- und Sondennahrung sowie der erforderlichen Applikationstechnik. etp-junior sorgt für einen bestmöglichen Therapieerfolg im Anschluss an den Klinikaufenthalt und übernimmt die Betreuung zu Hause. Darüber hinaus hat Nutricia eine Reihe von Broschüren sowie eine Website mit und für Eltern zusammengestellt, die Eltern emotionalen Beistand, zusätzliche Informationen und eine Schritt-für-Schritt-Anleitung bietet. Diese Broschüren und

[www.meinkindistbesonders.de](http://www.meinkindistbesonders.de) können Eltern helfen, Unsicherheiten, Vorurteile zu überwinden und Sie als behandelnden Kinderarzt in Ihrer beratenden Funktion unterstützen.

### Nutricia in Kürze

Nutricia ist Spezialist für medizinisch enterale Ernährung. Das Unternehmen ist seit 1919 am Standort Erlangen ansässig und beschäftigt in Deutschland über 360 Mitarbeiter. Zum Sortiment gehören Trink- und Sondennahrung für Kinder und Erwachsene, Applikationssysteme, Ernährungs sonden und Ernährungspumpen. Im Bereich pädiatrische medizinische Ernährung ist Nutricia Marktführer mit bekannten Marken wie Neocate, Nutriini, NutriiniDrink und Infatrini. Nutricia bietet Konzepte zur Patientenversorgung im stationären und ambulanten Bereich, und versorgt bundesweit Kinder mit medizinischer Ernährung, zuhause unter der Marke „etp junior“.

Weitere Pressemeldungen und Informationen über Nutricia GmbH finden Sie unter [www.nutricia.de](http://www.nutricia.de)



# Dravet-Syndrom

## Der neuropsychiatrische Phänotyp im Erwachsenenalter

Peter Martin, Kehl-Kork



Dr. Peter Martin

**Das Dravet-Syndrom oder die Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (SMEI) wurde erstmals vor mehr als dreißig Jahren von der französischen Kinderneurologin Charlotte Dravet beschrieben [7]. Es ist ein primär klinisch und überwiegend epileptologisch definiertes Krankheitsbild, das im ersten Lebensjahr beginnt und zu dem häufig Fieber assoziierte tonisch-klonische Anfälle (unilateral-seitenwechselnd, bilateral) gehören. Zu solchen Anfällen treten häufig Myoklonien und Absenzen bzw. Dämmerzustände sowie andere Anfallstypen hinzu. Status epileptici sind während der Kindheit häufig und nicht selten verlagern sie sich sogar in den Schlaf. Die Epilepsien zeigen in der Regel einen Pharmakotherapie refraktären Verlauf, bis ins Erwachsenenalter hinein. Die Sterblichkeit an Status epileptici und an plötzlichem, unerwartetem Tod bei Epilepsie (SUDEP) ist deutlich erhöht. Nach einer in den ersten Lebensmonaten normalen Entwicklung, bildet sich im Verlauf eine geistige Behinderung heraus [1, 2, 5, 18, 19, 21]**

Die Häufigkeit des Dravet-Syndroms wird auf 1:40.000 bis 1:20.000 geschätzt; männliche Patienten überwiegen gegenüber den weiblichen (2:1) [3, 9, 22].

Als das Syndrom verursachend werden häufig und überwiegend heterozygote Sequenzvarianten oder Deletionen des SCN1A Gens gefunden, das für den spannungsabhängigen  $\alpha$ -Typ-I-Natriumkanal (Nav 1.1) kodiert [8, 11, 14, 15]. Möglicherweise modifizieren aber noch weitere Gene den Phänotyp des Dravet-Syndroms [12, 17, 20].

Neurologische Befunde bei der SMEI werden in der Literatur nur am Rande erwähnt. Am häufigsten sind Ataxien beschrieben, aber auch Pyramidenbahnzeichen bzw. Spastik sowie extrapyramidal-motorische Störungen [3, 4, 6, 10, 16, 18, 22].

Ein vor mehr als zehn Jahren in unserer Klinik untersuchter Patient mit einer für das Dravet-Syndrom typischen Epilepsieanamnese zeigte eine sehr ausgeprägte spastische und ataktische Störung, die sich im Erwachsenenalter noch verschlechterte, mit zusätzlich überaus auffälliger motorischer und kognitiver Verlangsamung. Diese Symptome ließen uns zunächst, weil sie so stark ausgeprägt waren, an der Diagnose eines Dravet-Syndroms zweifeln. Dennoch suchten wir, als mehrere Jahre später die entsprechenden molekulargenetischen Möglichkeiten zur Verfügung standen, nach einer Veränderung des SCN1A-Gens, welche sich auch tatsächlich (als erstmals beschriebene Mutation im Exon 14) fand. Dieser Patient war es, der uns auf den motorischen bzw. neuropsychiatrischen Phänotyp des Dravet-Syndroms im Erwachsenenalter aufmerksam machte. In kurzer Zeit konnten wir darauf hin ca. 20 Patienten primär anhand der neurologischen- und Verhaltenssymptome mit sehr hoher Spezifität einer SCN1A-Mutation zuordnen. Bei nahezu allen Patienten, die aufgrund ihres neurologischen Befundes molekulargenetisch untersucht worden waren, konnte auch eine Mutation nachgewiesen werden.

Hauptmerkmale der motorischen- und Verhaltensstörungen unserer erwachsenen Dravet-Patienten waren eine Ataxie und/oder Spastik, betont im Bereich der unteren Extremität, eine deutliche Bradykinese,

eine Hypomimie, insbesondere des Mittelgesichtes, ein Tremor sowie eine Hypo- und Dysarthrophonie. Die motorischen Störungen waren häufig im Erwachsenenalter progredient. Zudem zeigte sich eine ausgeprägte Perseverationsneigung als ein herausstechendes Merkmal [13]. Zumindest vier von 20 Patienten zeigten vorübergehende paranoid-halluzinatorische Symptomatik, mit erstmaligem Auftreten im zweiten Lebensjahrzehnt.

Die neuropsychiatrischen Kernsymptome des Dravet-Syndroms im Erwachsenenalter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Wir sind nun dabei, erwachsene Patienten mit Dravet-Syndrom im Vergleich mit einer Gruppe von Patienten gleichen Alters mit ebenfalls schwer behandelbaren Epilepsien, jedoch ohne klinische Charakteristika einer SMEI zu untersuchen, um zu sehen, wie spezifisch der von uns an einzelnen Patienten beschriebene Phänotyp wirklich ist.

Darüber hinaus sollte in weiteren Untersuchungen der Frage nachgegangen werden, ob dieser Phänotyp nur bei einer Subgruppe der Population mit Dravet-Syndrom anzutreffen ist, und in prospektiven Studien sollte geklärt werden, in welcher Weise und von welchen Faktoren abhängig, sich die motorischen und psychischen Symptome vom frühen Kindesalter an entwickeln. Sicherlich sind mehr Daten notwendig, um Aussagen zur Häufigkeit von paranoid-halluzinatorischen Störungen bei der SMEI zu treffen, um diese genauer charakterisieren zu können. Auch valide Hypothesen zur Pathophysiologie der beschriebenen Störungen gilt es zu finden. In diesem Zusammenhang ist u.a. zu fragen, ob die Bradykinese und Hypomimie dem dopaminergen System zuzuordnen sind, ob es sich bei der ataktischen Symptomatik um eine zerebel-

läre oder frontale Störung handelt und ob die Spastik auf spinalem Niveau segmental oder durch eine Störung im Bereich der descendierenden Bahnen verursacht wird, neben zahlreichen Fragen, die sich auf subzelluläre und molekulare Aspekte der Pathophysiologie beziehen. Auch ist es von Interesse, ob, abgesehen vom SCN1A-Gen, noch weitere Gene den neuropsychiatrischen Phänotyp des Dravet-Syndroms bestimmen.

Schließlich ist zu wünschen, dass sich aus der Beantwortung dieser Fragen therapeutische Möglichkeiten ableiten, welche sich nicht nur auf die pharmakologische Behandlung sondern auch auf physio- und ergotherapeutische Interventionen beziehen.

Tab. 1: Kernsymptome eines motorischen- und Verhaltensphänotyps im Erwachsenenalter.

- Bradykinese
- Hypomimie (des Mittelgesichts)
- Dysarthrophonie
- Spastik (betont im Bereich der Beine), Ataxie, Spastik + Ataxie, verlangsamtes Sprechen, verzögerte Antwortlatenz
- Perseverationsneigung

### LITERATUR

- 1 Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- 2 Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): 3-9.
- 3 Dravet C et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005; 95: 71-102.
- 4 Dravet C et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J et al.: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eastleigh: John Libbey, 2002: 81-103.
- 5 Dravet C et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: Roger J et al.: *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey Eurotext Ltd, 1992: 89-113.
- 6 Dravet C et al. Myoclonic epilepsies in childhood. In: Akimoto H. *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press, 1982: 135-140.
- 7 Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8:543-48.
- 8 Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: Severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): 223-30.
- 9 Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397-400.
- 10 Jansen FE et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224-26.
- 11 Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev* 2009; 31: 114-130.
- 12 Martin MS et al. The voltage-gated sodium channel Scn8a is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mol Gen* 2007; 16: 2892-99.
- 13 Martin P et al. Severe Myoclonic epilepsy in infancy - adult phenotype with bradykinesia, hypomimia, and perseverative behavior: report of five cases. *Mol Syndromol* 2010; 1: 231-38.
- 14 Mulley JC et al. S CN1A mutations in epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535-42.
- 15 Ogiwara I et al. Nav1.1 localizes to axons of Parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J Neurosci* 2007; 27: 5903-14.
- 16 Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infants - a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736-48.
- 17 Ohmori I et al. A CACNB4 mutation shows that altered Cav2.1 function may be a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurobiol Dis* 2008; 32: 349-54.
- 18 Ragona F et al. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2010; 32: 71-77.
- 19 Sakauchi M et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): 50-54.
- 20 Singh NA et al. A Role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genetics* 5: e1000649. Epub 2009 Sep 18.
- 21 Wolff M et al. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 45-48.
- 22 Yakoub M et al. Early Diagnosis of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299-303.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Peter Martin  
 Chefarzt Séguin-Klinik  
 Epilepsiezentrum Kork  
 Landstraße 1  
 77694 Kehl-Kork  
 pmartin@epilepsiezentrum.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 19. April 2012  
 09:30–10:00 Uhr  
 Roter Saal

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG  
**Neues zum Dravet-Syndrom**  
 Vorsitz: G. Kurlemann (Münster)

### BESTELLSCHHEIN

Zum Kennenlernen oder Abonnieren der Kongresspublikationen **MedReport** und **MedReview**



- Ich teste 3 Ausgaben **MedReport** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (45 Ausgaben) **MedReport** zum Preis von € 238,00\*
- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00\*
- Ich interessiere mich für folgende(s) Fachgebiet(e)

\*zzgl. MwSt. und Versandkosten

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 MedReport  
 Rotherstraße 21  
 10245 Berlin  
 Tel.: 030 / 47 03 14-32  
 Fax: 030 / 47 03 14-44  
 E-Mail: medreports@wiley.com  
 www.medreports.de



Institution \_\_\_\_\_

Titel / Name / Vorname \_\_\_\_\_

Straße / Hausnummer \_\_\_\_\_

PLZ / Ort \_\_\_\_\_

Telefon / E-Mail \_\_\_\_\_

WIDERRUFSRECHT: Mir ist bekannt, dass ich diese Vereinbarung innerhalb von 2 Wochen beim Blackwell Verlag schriftlich widerrufen kann. Die Frist beginnt mit dem Tag der Absendung dieser Bestellung.

Datum / Unterschrift \_\_\_\_\_

## Neuroprotektion in der Neonatologie

# Erythropoietin als potentielles Neuroprotektivum

Achim Neubauer, Hildesheim

**Insbesondere extrem unreife Frühgeborene tragen ein hohes Risiko für spätere Störungen ihrer motorischen und kognitiven Entwicklung. Mehr als die Hälfte der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g (ELBW) haben im Schulalter entwicklungsneurologische Probleme [1]. Besonders häufig sind Frühgeborene betroffen, die entweder eine Hirnblutung erlitten oder die ihre Schädigung aufgrund einer periventrikulären Leukomalazie davongetragen haben. Bei einem Teil der Neugeborenen mit späteren entwicklungsneurologischen Defiziten bleibt die Ursache für die strukturellen und funktionellen Schäden im Gehirn ungeklärt. Oft spielen perinatale Infektionen, Hyperoxien oder der Einsatz verschiedener Medikamente eine Rolle.**

Fortschritte im Verständnis der Mechanismen einer Hirnschädigung bei Neugeborenen haben die Suche nach neuroprotektiven Interventionen belebt. Die Wirksamkeit einer Hypothermie-Behandlung zur Verhinderung schwerer neurologischer Behinderungen nach perinataler Asphyxie konnte in mehreren Studien gut belegt werden, und ihr Einsatz ist bei dieser Indikation inzwischen als Standardtherapie anzusehen. Leider beschränkt sich die Anwendung einer induzierten Kühlung auf die Behandlung von reifen bzw. nahezu reifen Neugeborenen (> 35 Schwangerschaftswochen). Seit den 1990er Jahren konnte in einer Reihe tierexperimenteller Studien ein neuroprotektiver Effekt von rekombinantem Erythropoietin (rEPO) gezeigt werden. In der Akut-

phase der neuronalen Schädigung wirkt rEpo sowohl anti-apoptotisch als auch anti-inflammatorisch. In der Erholungsphase beeinflussen neurotrophe und angiogenetische Effekte die Differenzierung und Regeneration des Neurons positiv. Klinische Studien an Erwachsenen mit Erkrankungen des Nervensystems, wie z. B. Schlaganfall, Multipler Sklerose und Schizophrenie, haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt [2]. In der Neonatologie hat das Erythropoietin eine lange Geschichte bezüglich der Behandlung und Prophylaxe der Frühgeborenen-Anämie. Es wurde seit seiner Einführung in den 1990er Jahren zunächst im Rahmen von Studien eingesetzt. In den wenigen Studien, in denen auch entwicklungsneurologische Parameter im Kleinkindalter erhoben wurden,

konnten keine relevanten Unterschiede im neurologischen Outcome zwischen Frühgeborenen mit bzw. ohne rEpo-Therapie nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Hannoverschen Frühgeborenen Langzeitstudie wurde das entwicklungsneurologische Outcome von ehemaligen ELBW-Frühgeborenen im Alter von 10-13 Jahren untersucht und es fand sich ein signifikant besseres Outcome der Frühgeborenen, die im Rahmen klinischer Studien zur Verbesserung der Erythropoese in den ersten Lebenswochen rEpo erhalten hatten [3]. Dabei war bemerkenswert, dass insbesondere Frühgeborene mit Hirnblutung von der Behandlung profitierten. Trotz Hirnblutung entwickelten sich 52 % der mit rEpo behandelten Frühgeborenen normal,



Dr. Achim Peter Neubauer

im Unterschied zu nur 6 % in der Vergleichsgruppe ohne Behandlung. Die IQ-Scores (HAWIK III) in der Gruppe der behandelten Kinder waren signifikant höher (90 vs 67). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass im Alter von zwei Jahren noch keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden; diese wurden erst deutlicher im Vorschulalter und signifikant im Alter von 6-7 Jahren sowie danach. Ein positiver Effekt war auch bei den Frühgeborenen nachweisbar, bei denen mit der rEpo-Therapie erst mehrere Tage nach dem Auftreten der Hirnblutung begonnen worden war. Obwohl sich mit Erythropoietin eine vielversprechende präventiv-therapeutische Option für die Behandlung extrem unreifer Frühgeborener mit cerebraler Schädigung eröffnet, bleiben noch einige Fragen im Zusammenhang mit der Therapie zu klären, z. B.: welches sind die optimalen Indikationen für den Einsatz von rEpo, welches ist die optimale Dosis, wann sollte die Behandlung begonnen und über welchen Zeitraum sollte sie durchgeführt werden?

Auch stellt sich die Frage, ob der positive Effekt einer Hypothermie-Behandlung nach Geburtsasphyxie durch eine zusätzliche Behandlung mit rEpo verbessert werden kann. In ersten Studien konnte ein neuroprotektiver Effekt von rEpo bei Neugeborenen mit Hypoxisch Ischämischer Enzephalopathie nachgewiesen werden [4].

Mit Erythropoietin steht eine in der Anwendung sichere und bei Neuge-

borenen nebenwirkungsarme Substanz mit nachgewiesener neuroprotektiver Wirkung zur Verfügung. Bis zur Umsetzung in die klinische Routine müssen die Ergebnisse weiterer klinischer Studien an neonatologischen Patienten abgewartet werden.

### LITERATUR

- 1 Neubauer AP et al. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. Eur J Pediatr. 2008; 167:87-95.
- 2 Siren AL et al. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. Neurotherapeutics. 2009 Jan;6(1):108-27.
- 3 Neubauer AP et al. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. Ann Neurol 2010; 67:657-66.
- 4 Zhu C et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2009; 124:e218-26.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Achim Peter Neubauer  
Chefarzt der Klinik für Neonatologie  
St. Bernward Krankenhaus  
Treibstraße 9  
31134 Hildesheim  
dr.a.p.neubauer@bernward-khs.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 20. April 2012  
09:45–10:10 Uhr  
Congress Saal

### WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG

**Neuroprotektion**  
Vorsitz: G. Jorch (Magdeburg),  
H. Omran (Münster)

## Mikrozephalie und häufige Syndrome

Dagmar Wieczorek, Essen

**Eine Mikrozephalie ist definiert als ein Kopfumfang unterhalb der dritten Perzentile bzw. mehr als zwei bzw. drei Standardabweichungen (SD) unterhalb des Mittelwerts für das entsprechende Alter und Geschlecht. Die Inzidenz liegt bei 2 % für -2 SD und 1/10.000 für -3 SD. Man unterscheidet eine isolierte Mikrozephalie von einer syndromalen Mikrozephalie, wenn sie mit anderen klinischen Zeichen assoziiert ist. Es gibt syndromale Krankheitsbilder mit pränataler Mikrozephalie (z. B. Seckel-Syndrom) und Syndrome, bei denen sich die Mikrozephalie erst postnatal entwickelt (z. B. Rett-Syndrom) [1]. Gibt man als einziges klinisches Zeichen „Mikrozephalie“ in die Winter-Baraitser Dismorphology Database [2] ein, finden sich 825 syndromale Krankheitsbilder, in Kombination mit Intelligenzminderung 661. Dies zeigt, dass die Mikrozephalie mit zahlreichen syndromalen Krankheitsbildern assoziiert ist und damit ein unspezifisches klinisches Zeichen darstellt.**

Für die autosomal rezessiven primären Mikrozephalien (MCPH) wurden bisher 7 Genloci (MCPH1-7) mit den korrespondierenden Genen (MCPH1, WDR62, CDK5RAP2, CEP152, ASPM, CENPJ, STIL) beschrieben. Die Mikrozephalie ist primär, d. h. schon im dritten Trimenon, vorhanden und nicht progressiv. Hierbei handelt es sich in der Regel um nicht syndromale Mikrozephalien, die aber in der Regel mit einer variablen Intelligenzminderung assoziiert sind [3, 4].

Die autosomal dominanten isolierten Mikrozephalien (MIM 156580) sind seltener und gehen häufiger mit einer

milderen Ausprägung der Mikrozephalie und der Intelligenzminderung einher [5].

Daneben gibt es zahlreiche klassische und häufigere Mikrodeletionssyndrome, die mit einer Mikrozephalie einhergehen, z. B. Mikrodeletion 22q11.2 (MIM 188400), Mikrodeletion 1p36 (MIM 607872), Wolf-Hirschhorn-Syndrom (MIM 194190) und Williams-Beuren-Syndrom (MIM 194050). Diese sind wiedererkennbar und diagnostizierbar aufgrund von charakteristischen kraniofazialen Dysmorphien. Die in letzter Zeit neu identifizierten Mikrodeletionssyndrome, die durch die

genomweite Suche nach Dosisveränderungen mittels Array-Analyse neu beschrieben wurden, weisen häufig keinen wiedererkennbaren kraniofazialen Phänotyp mehr auf [6].

Als syndromale Krankheitsbilder mit Mikrozephalie und Intelligenzminderung können das autosomal rezessiv vererbte Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (MIM 270400) und Cohen-Syndrom (MIM 216550) als häufigere Entitäten hervorgehoben werden.

### Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom ist zusätzlich gekennzeichnet durch einen Kleinwuchs, wiedererkennbare



Prof. Dr. Dagmar Wieczorek

faziale Dysmorphien, eine Gaumenspalte, Herzfehler, genitale Anomalien, postaxiale Polydaktylie und II/III-Syndaktylie der Zehen. Verursacht wird es durch eine Defizienz der 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) Reduktase. Das klinische Bild kann durch Cholesterol-Supplementation verbessert werden.

### Cohen-Syndrom

Das Cohen-Syndrom ist charakterisiert durch Ernährungsprobleme in der frühen Kindheit, einer stammbetonen Adipositas im Jugendalter, einer progressiven retinohoroidalen Dystrophie und hoher Myopie, Neutropenie und charakteristischen fazialen Dysmorphien. Zugrunde liegen diesem Syndrom Mutationen im COH1-Gen.

### Mowat-Wilson-Syndrom

Das Spektrum des klinischen Bildes ist beim Mowat-Wilson-Syndrom (MIM 235730) besonders breit. Die charakteristischen klinischen Zeichen umfassen einen typischen fazialen Phänotyp, eine Mikrozephalie, eine Entwicklungsverzögerung, einen M. Hirschsprung, urogenitale Fehlbildungen, angeborene Herzfehler, eine Agenesie des Corpus callosum und Augenfehlbildungen. Darüber hinaus findet man einen Kleinwuchs und eine Epilepsie. Während man zunächst davon ausging, dass der Morbus Hirschsprung diagnoseweisend für diese Diagnose ist,

findet man heute Patienten, die zwar die charakteristischen kraniofazialen Dysmorphien aufweisen, keine inneren Fehlbildungen.

### Cornelia de Lange-Syndrom

Das Cornelia de Lange-Syndrom (MIM 122470, 300590, 610759), ein gut bekanntes und wieder erkennbares syndromales Krankheitsbild, ist gekennzeichnet durch einen Kleinwuchs, eine Mikrozephalie, typische kraniofaziale Dysmorphien und Extremitätenfehlbildungen und wird durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht, die dann einem autosomalen oder X-chromosomalen Erbgang folgen.

Das breite klinische Spektrum mit den diagnoseweisenden klinischen Zeichen, die diagnostischen Möglichkeiten, die unterschiedlichen Erbgänge sowie mögliche Therapieoptionen müssen vor dem Hintergrund der verschiedenen syndromalen Krankheitsbilder diskutiert werden [7]. Dies dokumentiert, dass auch in Zeiten neuer molekulargenetischer Untersuchungstechniken die klinisch-genetische Untersuchung und genetische Beratung eine große Bedeutung bei syndromalen Krankheitsbildern mit Mikrozephalie hat.

### LITERATUR

- 1 Abuelo D Microcephaly syndromes. Semin Pediatr Neurol 2007; 14: 118-27.
- 2 Winter-Baraitser-Dismorphology Database: London Medical Databases, Version 1.0.25, London: London Medical Data-



## Ausblick auf Neurorehabilitation

## Spiegelneurone und Imitation bei Kindern und Erwachsenen

Ferdinand Binkofski, Aachen



Prof. Dr. Ferdinand Binkofski

**Infantile Cerebralparese (ICP) ist eine Gruppe von Störungen der Entwicklung von Motorik und Haltung, die eine Einschränkung des motorischen Verhaltens verursachen. Sie werden zu den nicht fortschreitenden Störungen gezählt, die sich in dem fetalen und frühkindlichen Hirn entwickeln. Die motorischen Störungen der ICP werden oft von Störungen der Somatosensibilität, der Kognition, der Kommunikation, der Wahrnehmung, und/oder des Verhaltens, und von epileptischen Störungen begleitet [1]. Kinder mit ICP werden deswegen mit einer Fülle von motorischen und sensorischen Dysfunktionen konfrontiert, die ihre Armfunktionen beeinträchtigen [1, 2]. ICP stellt die häufigste Ursache der physischen Behinderung in Kindern dar und tritt in 2–3 von 1000 Lebendgeburten auf. Hemiplegische Formen der ICP, die durch unilaterale motorische und sensorische Defizite charakterisiert werden, stellen die häufigsten Manifestationen von ICP (über 38 % der Fälle) dar und sind nach der Diplegie die zweit häufigsten in Bezug auf die Prävalenz in Kleinkindern (ca. 20 % der Fälle) [3, 4, 5].**

Wie bei den Erwachsenen mit Schlaganfall, ist bei Kindern die obere Extremität mehr betroffen als die untere, was sich in einer signifikanten Reduktion des effektiven Gebrauchs der Hand und des Arms für die täglichen Aktivitäten äußert. Eine wirksame Therapie dieser kindlichen Störungen ist also für deren Entwicklung substantiell. Das Anstoßen von Plastizitätsprozessen als Basis für die Wiederherstellung von verlorenen Funktionen ist das Ziel verschiedener neurologischer Rehabilitationsverfahren. Unter ihnen sind auch heute noch vor allem Verfahren mit einer motorischen Beübung vorrangig. Neben den bereits erprobten Therapien von motorischen Störungen der oberen Extremität scheint ein neues Therapieprinzip, das auf dem Spiegelneuronenprinzip basiert, an Evidenz zu gewinnen.

## Spiegelneuronenprinzip

Dieses Therapieprinzip berücksichtigt in besonderem Maße die Aspekte der Bewegungsbeobachtung und der Bewegungsvorstellung, die so genannten „mentalen Techniken“. Was sind aber die Spiegelneurone? Anfang der 90er Jahre wurde durch die Gruppe von Forschern um Giacomo Rizzolatti in Parma beim Affen in einem bestimmten Teil des ventralen prämotorischen Kortex, eine Neuronenart entdeckt, die nicht nur dann aktiv wurde, wenn der untersuchte Affe eine bestimmte Bewegung ausführte, sondern auch während der Affe die Ausführung einer vergleichbaren Handbewegung beobachtete [6, 7]. Die Bezeichnung „Spiegelneurone“ entstammt der

besonderen Eigenschaft der Neurone, gleichzeitig an der Bewegungswahrnehmung und an der Bewegungsausführung beteiligt zu sein. Neurone mit ähnlichen Eigenschaften wurden auch im inferioren Parietalkortex gefunden [8, 9]. Im superioren Temporalkortex sind Neurone gefunden worden, die die Wahrnehmung von biologischen Bewegungen kodieren [10]. Man geht davon aus, dass die Neurone im superioren Temporalkortex, im inferioren Parietalkortex und vor allem im ventralen prämotorischen Kortex ein gemeinsames System, das so genannte „Spiegelneuronensystem“ bilden. Hinweise auf die Existenz des Spiegelneuronensystems beim Menschen werden immer zahlreicher und überzeugender. Sie entstammen den neurophysiologischen Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation [11, 12, 13], den Verhaltensstudien [14] oder den Bildgebungsstudien [15, 16, 17] und neuerdings sogar direkten Einzel-elektrodenableitungen bei Patienten mit Epilepsie [18].

## Mentale Techniken in der Neurorehabilitation

Die höchstwahrscheinlich auf dem Spiegelneuronenprinzip basierenden „mentalen Techniken“ beinhalten unter anderem eine planvolle Vorstellung sensomotorischer Fertigkeiten: Im Rahmen der Therapie stellt sich der Patient die Durchführung einer Eigenbewegung in allen Einzelheiten wiederholt gedanklich vor, ohne eine aktive Bewegung zu zeigen [19]. Die mentalen Techniken wurden bereits lange vor ihrer

Entdeckung in der Rehabilitationspsychologie und -medizin in der Sportpsychologie und den Kognitionswissenschaften angewandt, aus denen bereits die Rückwirkung der gedanklich aktivierten „internen Modelle“ der Bewegungen auf das motorische System bekannt gewesen ist. Im Rahmen der Neurorehabilitation finden die mentalen Techniken erst seit kurzer Zeit Eingang. Hier können allerdings nur Patienten mit guter Vorstellungskraft und unbeeinträchtigtter Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit und Konzentration profitieren [20]. Der Anwendungsvorteil hingegen liegt besonders bei dem hohen ökonomischen Effekt des Trainings, das zu beliebiger Zeit an beliebigen Orten ohne Vorbereitung oder Nachbereitung durchgeführt werden kann. Nachteilig bei den Trainings ist die fehlende Kontrollmöglichkeit der Übungseinheiten durch einen Therapeuten. Die „Videotherapie“ nutzt dagegen die Beobachtung der zu übenden Bewegungen als Grundlage zur Anregung ihrer motorischer Repräsentationen [21, 22, 23] mit dem Ziel neuroplastische Prozesse anzustoßen. Es werden Bewegungen beobachtet, die sich im Alltag des Patienten finden und vor allem Objektmanipulationen betreffen, wie z. B. das Ergreifen eines Wasserglases oder Zähneputzen. Die Inhalte der für die Therapie benutzten kurzen Videoclips werden gemäß Shapings im Laufe der Therapie immer komplexer. Nach jedem Videofilm wird der Patient aufgefordert, die gezeigten Handlungen mit der betroffenen Hand und identischen Gegenständen

## LITERATUR

- Bax M et al. Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy: Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-76.
- Uvebrant P: Hemiplegic cerebral palsy: aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 345: 1-100.
- Hagberg B et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996; 85(8): 954-60.
- Himmelman K et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005; 94(3): 287-94.
- Cioni G et al. Forms of hemiplegia. In The spastic forms of cerebral palsy A guide to the assessment of adaptive functions. Edited by: Ferrari A and Cioni G. Milan: Springer-Verlag; 2009: 331-53.
- Gallese V et al. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 1996; 119 (Pt. 2): 593-609.
- Rizzolatti G et al. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res* 1996; 111(2): 246-52.
- Fogassi L et al. Neurons responding to the sight of goal-directed hand/arm movements in the parietal area PF (7b) of the macaque monkey. *Society for Neuroscience Abstracts* 1998; 24: 154.
- Gallese V et al. Action representation and the inferior parietal lobule. In W. Prinz, & B. Hommel (Eds.), *Attention & Performance XIX. Common mechanisms in perception and action*. Oxford, U.K.: Oxford University Press, 2002: 334-55.
- Perrett, DI et al. Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of experimental Biology* 1989; 146: 87-113.
- Fadiga L et al. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 1995; 73(6): 2608-11.
- Strafella AP and Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 2000; 11, 2289-92.
- Gangitano M et al. Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport* 2001; 12, 1489-92.
- Brass M et al. Compatibility between observed and executed finger movements: comparing symbolic, spatial and imitative cues. *Brain and Cognition* 2000; 44: 124-43.
- Iacoboni M et al. Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 1999; 286(5449): 2526-28.
- Buccino G et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 2001; 13(2): 400-4.
- Kilner JM et al. Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus. *J Neurosci*. 2009; 29(32): 10153-9.
- Mukamel R et al. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol*. 2010; 20(8):750-6.
- Woldag H und Hummelsheim H Evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients. *J Neurol* 2002; 249: 518-28.
- Page SJ A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke. *Clinical Rehabilitation* 2001; 15(3): 233-40.
- Ertelt D et al. Movement observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 2007a; 36 Suppl 2: T164-73.
- Binkofski F et al. Das Spiegelneuronensystem und seine Rolle in der neurologischen Rehabilitation. *Neurologie und Rehabilitation* 2004; 3: 113-20.
- Binkofski F et al. Das Spiegelneuronensystem und seine Rolle in der neurologischen Rehabilitation. In: Dettmers, Ch., Weiller, C. (Hrsg.): *Update Neurologische Rehabilitation*. Bad Honnef: Hippocampus, 2005: 221-35.
- Tavassoli T A video-based therapy for rehabilitation after stroke. Diplomarbeit, Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz 2007.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ferdinand Binkofski  
Rheinisch-Westfälische Technische Universität (RWTH) Aachen  
Universitätsklinikum  
Sektion für Klinische und Kognitive Neurowissenschaften  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
fbinkofski@ukaachen.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 19. April 2012  
14:00–14:30 Uhr  
Roter Saal

## WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG

**Neurorehabilitation**  
Vorsitz: M. Köhler (Brandenburg),  
Kristina Müller (Meerbusch)

FORTSETZUNG VON SEITE 8

## Mikrozephalie und häufige Syndrome

- bases Ltd, 2012.
- Thornton GK, Woods CG Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009; 25(11): 501-10.
- Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6: 39-54.
- Winter RM Distinctive autosomal or X-linked dominant syndrome of microcephaly, mild developmental delay, short stature, and distinctive face. *Am J Med Genet* 1993; 47: 917-20.

- Slavotinek A (2012) Microdeletion Syndromes. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. <http://www.els.net> [doi: 10.1002/9780470015902.a0005549.pub2]
- Wieczorek D Mikrozephaliesyndrome und geistige Behinderung. *Medgen* 2009; 21: 224-30.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
dagmar.wieczorek@uni-due.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 20. April 2012  
11:40–12:00 Uhr  
Roter Saal

## WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG

**Mikrozephalie**  
Vorsitz: F. Aksu (Datteln),  
Angela Kaindl (Berlin)



# Therapie kindlicher Schluckstörungen

## Das Gailinger Konzept

Paul Diesener, Gailingen



Dr. Paul Diesener

Die Gründe für kindliche Ernährungsprobleme sind vielfältig, die Symptome hingegen oftmals sehr ähnlich, die Belastung für Familie und Kind immens. Es kommt zu einer Gedeihstörung. Wachstum und Gewichtszunahme bleiben hinter den Erwartungen zurück. Essen und Trinken nehmen einen unverhältnismäßig großen Teil des Tages in Anspruch, für Spiel- und Erholungsphasen sowie für unbeschwertes familiäres Zusammensein bleibt zu wenig Zeit. Essen und Trinken müssen oft erzwungen werden. Die Erfahrung, dass dem Hungergefühl eine wohlschmeckende, in Gemeinschaft eingenommene Mahlzeit mit befriedigender Sättigung folgen kann, bleibt dem Kind leider verschlossen.

Das Gailinger Konzept zur Diagnostik und Therapie neurogener Schluck- und Ess-Störungen (Aero-Digestiv-Trakt-Therapie) basiert auf einer Betrachtungsweise, die den Nutzen für den Alltag als Zielsetzung nimmt (Eckpunkte) und wird umgesetzt mit einem Dysphagie-Management im „Baukasten-System“.

Die Eckpunkte des Konzeptes sind:

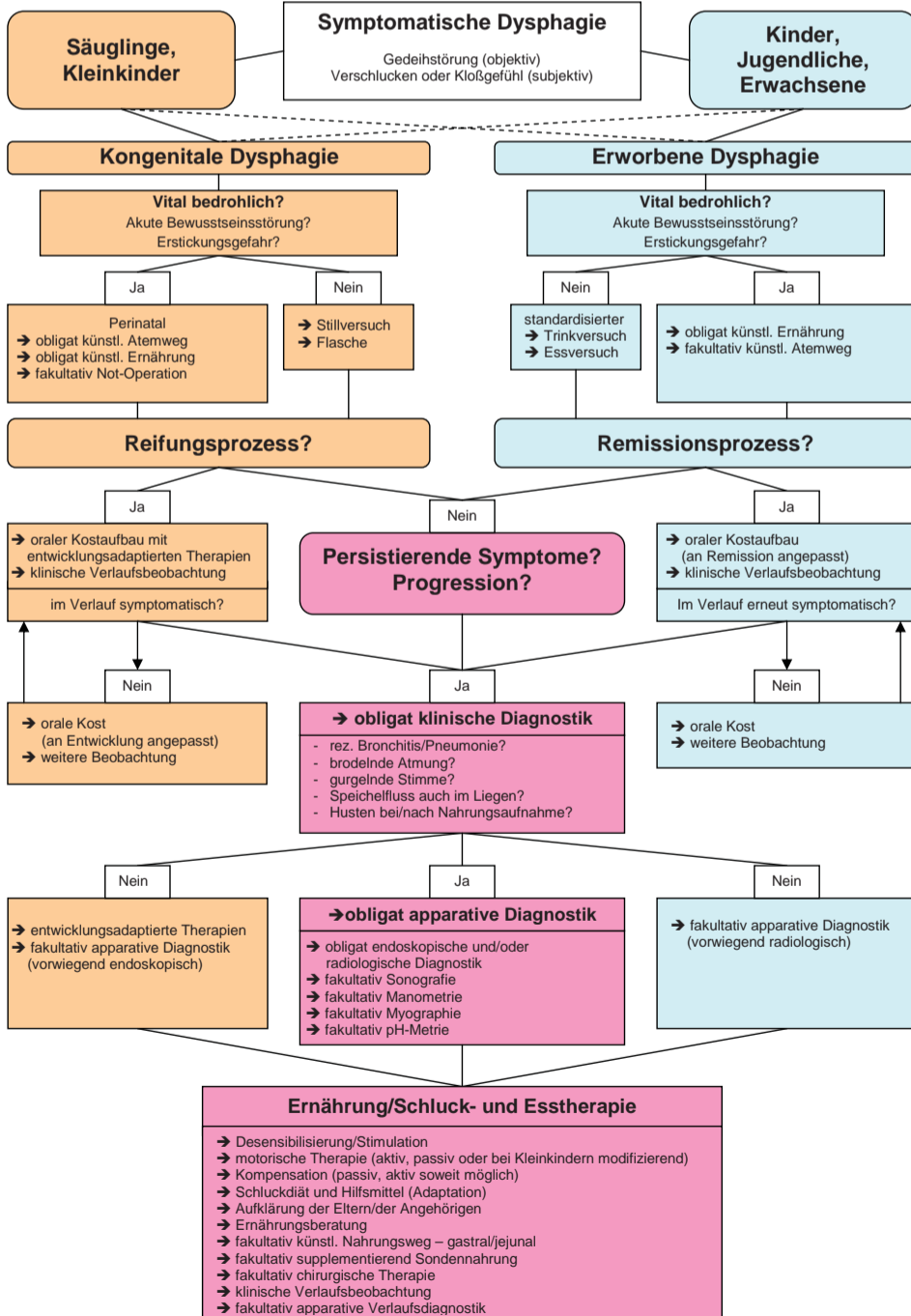
- Differenzierung zwischen Essen (Annahme und oraler Transport), Schlucken (reflektorische Phase) und Essverhalten (z.B. senso-motorische Fütterstörung nach I. Cha-toor).
- Diagnostik vor Therapie, insbeson-

dere beim Vorliegen von Warnsymptomen (gehäufte Atemwegsinfekte, rasselnde Atmung, gurgelnde Stimme, Husten beim Essen oder Trinken)

- Differenzierung zwischen kongenitalen oder chronifizierten (und damit überlebenden) Dysphagien einerseits und akut erworbenen (potenziell lebensbedrohlichen) Dysphagien andererseits.
- Sicherstellung einer bedarfsdeckenden Ernährung als Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer ausreichend kräftigen Ess- und Schluckmotorik, Sonden sind in diesem Zusammenhang Hilfsmittel

- nicht Makel.
- Keine methodenabhängige, sondern diagnoseorientierte Therapie. Es fließen verschiedene Therapieformen (Funktionelle Dysphagie-therapie nach G. Bartolome, F.O.T.T. nach K. Coombes, Orofaciale Regulationstherapie nach Castillo Morales, Neuromuskuläre Kontrolle nach J. Brondo, NEPA nach T. Pörnbacher) in das Gailinger Konzept ein. Der schlucktherapeutische Behandlungsplan ist auf den Entwicklungsstand des Kindes zugeschnitten und muss alltagstauglich sein.
- Bei Diagnostik und Therapie ist die

### Vorgehen bei kongenitaler oder erworbener Schluckstörung.



© 2003 Diesener, Hegau-Jugendwerk Gailingen  
 in Prosiegel M, Aigner F, Diesener P, Gaß C, George S, Hannig C, Hummel K, Koch F, Mändlen M, Niestroj B, Schelling A, Tucha S, Urban P, Wagner-Sonntag E, Wuttge-Hannig A. Qualitätskriterien und Standards für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit neurologischen Schluckstörungen. Neurogene Dysphagien – Leitlinien 2003 der DGNKN, Neurol Rehabil (2003) 9(3-4): 157-181  
 Download: <http://www.dysphagie-netzwerk-suedwest.de>

- Beteiligung der Eltern ausdrücklich erwünscht.
- Die Aero-Digestiv-Trakt-Therapie enthält folgende Module:
  - Klinische und apparative Diagnostik.
  - Schlucktherapie nach den genannten Eckpunkten
  - Ernährungsfahrplan unter Berücksichtigung der Sonden(zusatz)ernährung (Sondenentwöhnung).
  - Anpassung von Hilfsmitteln zur Lagerung und Haltungskontrolle sowie zur Nahrungsanreicherung.
  - Erstellen eines Diätplans („Schluckdiät“, also Anpassung der Nahrungsbeschaffenheit an die individuellen Fähigkeiten des Kindes in Anlehnung an den ICF-Gedanken, WHO 2001).
  - Bei Kindern mit künstlichem Atemweg oder künstlicher Beatmung gelten dieselben Prinzipien für Diagnose und Therapie. Ziel des Trachealkanülen-Managements ist die sprachliche Kommunikation und die sichere orale Kost, nicht die Dekanülierung um jeden Preis.
- Eltern und Kinder müssen eine multiprofessionelle, fein abgestufte, erfahrene und eng verzahnte Diagnostik und Therapie sowie bewährte und im Alltag praktikabel umsetzbare Maßnahmen verlangen können, um dem Ziel, nämlich der weitestgehenden Teilhabe am gemeinschaftlichen Ess-Erleben unter erschwerten aber sicheren Bedingungen, so nahe wie möglich zu kommen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Paul Diesener  
 Hegau-Jugendwerk Gailingen  
 Gesundheitsverbund HBH-Kliniken  
 Ltd. Arzt - Intensivmedizin -  
 Frührehabilitation, Haus B-EG  
 Kapellenstr. 31  
 78262 Gailingen  
 paul.diesener@hegau-jugendwerk.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 20. April 2012  
 12:00-12:30 Uhr  
 Weißer Saal

### WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG Schluckstörungen

Vorsitz: R. Blank (Maulbronn),  
 R. Dziewas (Münster)

### Esstörungen Hilde-Bruch-Forschungspreis für Dresdner Hirnforscher

Im Rahmen des 3. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen in Hannover erhielt der Dresdner Professor Stefan Ehrlich den zum zweiten Mal vergebenen Hilde-Bruch-Forschungspreis. Der mit 5.000 Euro dotierte Preis wird für Forschungsarbeiten zum Thema „Anorektische beziehungsweise bulimische Essstörungen“ vergeben. Die Notwendigkeit von fundierter Forschung in diesem Bereich ist hoch, denn Essstörungen gehören zu den häufigsten chronischen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Stefan Ehrlich, Professor für Angewandte Entwicklungsneurowissenschaften, wechselte im Herbst 2010 von der US-amerikanischen Harvard Medical School an die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Eines seiner Schwerpunktthemen ist der Einsatz von Magnetresonanztomographie zur Erforschung neuraler Prozesse bei Patienten mit Magersucht. Neben der von Prof. Ehrlich vertretenen Grundlagenforschung zur Hirnentwicklung von Kindern und Jugendlichen verantwortet er die Behandlung von Patienten mit Essstörungen.

In seiner Preisrede würdigte Prof. Ehrlich die Vergabe auch als eine Auszeichnung für das Fachgebiet Kinder- und Jugendpsychiatrie, welches viel auf dem Gebiet der Essstörungen leistet und geleistet habe. So bestehen in Dresden wie auch andernorts in Deutschland mittlerweile gute Netzwerke zur langfristigen Behandlung von jugendlichen Patienten mit Essstörungen und deren Familien. Im Rahmen solcher Netzwerke können neben der Essstörung auch die begleitenden seelischen, sozialen und schulischen Probleme optimal behandelt werden, um für die jungen Patienten die Weichen in Richtung einer gesunden und normalen Entwicklung zu stellen.

Quelle: idw 2012

### ANKÜNDIGUNG

12. bis 16. September 2012, CCH-Congress Center Hamburg  
**108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**

gemeinsam mit der

**38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)**

**80. Wissenschaftlichen Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**

**48. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung**

### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. med. René Santer und Prof. Dr. med. Kurt Ullrich  
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistraße 52, 20246 Hamburg

[www.dgkj2012.de](http://www.dgkj2012.de)



## Kinder-Demenz – selten erkannt

# Vernetzungsstrategien zur Bekämpfung einer tödlichen Kinderkrankheit

Frank Stehr, Hamburg

**Die genetisch-bedingte Stoffwechselkrankheit Neuronale Ceroid Lipofuszinose (NCL) zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems. NCL führt über Erblindung, Demenz, Epilepsie und Verlust der motorischen Fähigkeiten zu einem frühen Tod. Die gemeinnützige NCL-Stiftung hat das Ziel, die Therapieentwicklung zur Heilung der tödlich verlaufenden Kinderkrankheit zu fördern. Obwohl NCL die häufigste neurodegenerative Erkrankung des Kindes- und Jugendalters darstellt, zählt sie mit einer Inzidenz von ca. 1:30.000 [1] zu den Seltenen Erkrankungen – den Waisenkinder der Medizin. Wegen des hohen Grades an Unbekanntheit kommt es häufig zu Fehldiagnosen.**

Es existieren verschiedene NCL-Formen, die sich im Alter, wann die Krankheit dann tatsächlich ausbricht, unterscheiden. Gemeinsam weisen sie die Symptom-Triade Sehverlust–Demenz–Epilepsie auf. Außer palliativen Behandlungsmöglichkeiten kann betroffenen Familien noch nichts angeboten werden. Die Krankheit verläuft immer tödlich.

Seit ihrer Gründung im Jahre 2002 versucht die NCL-Stiftung, mit Hilfe gezielter Anschubfinanzierung, Forschungslücken zu schließen. Anfänglich wurde eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme durchgeführt, um festzustellen, welche Forscher bereits an NCL arbeiten und welches die konkreten Forschungslücken sind. Neben einer intensiven Literatur-Recherche und Teilnahmen an Fachkongressen wurden verschiedene NCL-Labore persönlich besucht. Darüber hinaus wurden Wissenschaftler/-innen per E-Mail und/oder Telefon direkt kontaktiert. Weltweit forschen rund 140 Wissenschaftler/-innen an NCL.

Die verschiedenen Gespräche zeigten die Forschungsbereiche auf, die entweder gestärkt oder überhaupt erst initiiert werden mussten. Die Zielgruppen wie F & E-Leiter von Pharma- und Biotechfirmen, Grundlagenforscher und forschende Ärzte

werden kontinuierlich recherchiert und strukturiert kontaktiert, um sie für das NCL-Feld zu gewinnen.

Zu den indirekten Maßnahmen der Forschungsnetzwerk zählen verschiedene Wissenschaftler-Treffen mit wechselnden Themenschwerpunkten, die von der NCL-Stiftung organisiert werden. Diese Veranstaltungen sind Plattformen für den Austausch von Ergebnissen und neuen Forschungsideen, die als Basis für neue Kooperationen dienen. Die daraus neu entstehenden Forschungs-

projekte werden z. T. mit einer Anschubfinanzierung in Form von Doktorandenstipendien gefördert. Zum Beispiel befasste sich der 6. Nationale NCL-Kongress v. a. mit dem Themenbereich „Neuroimmunologie“, da sich die Hinweise verdichteten, dass entzündliche Erscheinungen bzw. Immunzellen im Gehirn bei neurodegenerative Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen könnten. Aufgrund des Kongresses kam eine neue inter-universitäre Kooperation zustande. Hier han-



Dr. Frank Stehr

delt es sich um eine Zusammenarbeit zwischen einem NCL-Labor in London und einem immunologisch ausgerichteten Labor in Würzburg. Beide Forschergruppen wurden mit je einem co-finanzierten Doktorandenstipendium ausgestattet.

Der Austausch mit anderen gemeinnützigen NCL-Einrichtungen sowie die Fortbildungsarbeit bei Ärzten, Studierenden und Schülern sind weitere indirekte Maßnahmen, die die Forschungsnetzwerk fördern. Erst kürzlich wurde die „Batten Disease International Alliance“ (BDIA) ins Leben gerufen, um die Zusammenarbeit zu intensivieren. Die BDIA ist ein Zusammenschluss vieler Non-Profit Organisationen, die sich um verschiedene Belange der NCL kümmern. Die NCL-Stiftung ist zusammen mit der in den USA ansässigen „Beyond Batten Disease Foundation“ für die Forschungsorganisation zuständig. Beide Stiftungen setzen sich gemeinsam für die Bekämpfung der juvenilen NCL ein.

Die NCL-Stiftung vernetzt auch Forschergruppen direkt auf 1:1 Basis. Der aktuelle Zwischenstand zeigt, dass die NCL-Stiftung seit 2002 mindestens 35 neue Forschungs Kooperationen auf den Weg gebracht hat (Abb. 1). Der überwiegende Teil sind

neue Zusammenarbeiten zwischen universitären Gruppen (66 %). Jeweils 17 % entfielen auf Kooperationen zwischen einer universitären Gruppe und einem Forschungsinstitut bzw. einer forschenden Firma.

Es wurden neue Labore und deren Expertisen für das NCL-Feld gewonnen, die mit etablierten NCL-Gruppen kooperieren. Die Mehrheit der neuen Forschergruppen wird auch zukünftig an NCL forschen, denn sie konnten eine DFG-Förderung sichern oder lokale Fördertöpfe nutzen.

Mit relativ geringem finanziellen Aufwand und der Hilfe von weiteren Förderpartnern hat die NCL-Stiftung über die persönliche Vernetzung von Forschern, Klinikern und Firmen neue Kooperationen initiiert. Einige der Grundlagen-Projekte erreichen mittlerweile die präklinische Phase und somit die nächste Stufe zur Entwicklung eines Medikaments.

Wir bedanken uns sehr herzlich beim diesjährigen Tagungspräsidenten, der uns beim Zustandekommen des Frühstückssymposiums maßgeblich unterstützte.

### LITERATUR

- 1 Kohlschütter A, Goebel HH et al. Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen: Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch Arztebl 2005; 102(5): 284–88.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Frank Stehr  
NCL-Stiftung  
Holstenwall 10  
20355 Hamburg  
frank.stehr@ncl-stiftung.de  
www.ncl-stiftung.de

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 21. April 2012  
07:30–09:00 Uhr

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG  
Frühstückssymposium der  
NCL-Stiftung  
Vorsitz: F. Stehr, Hamburg

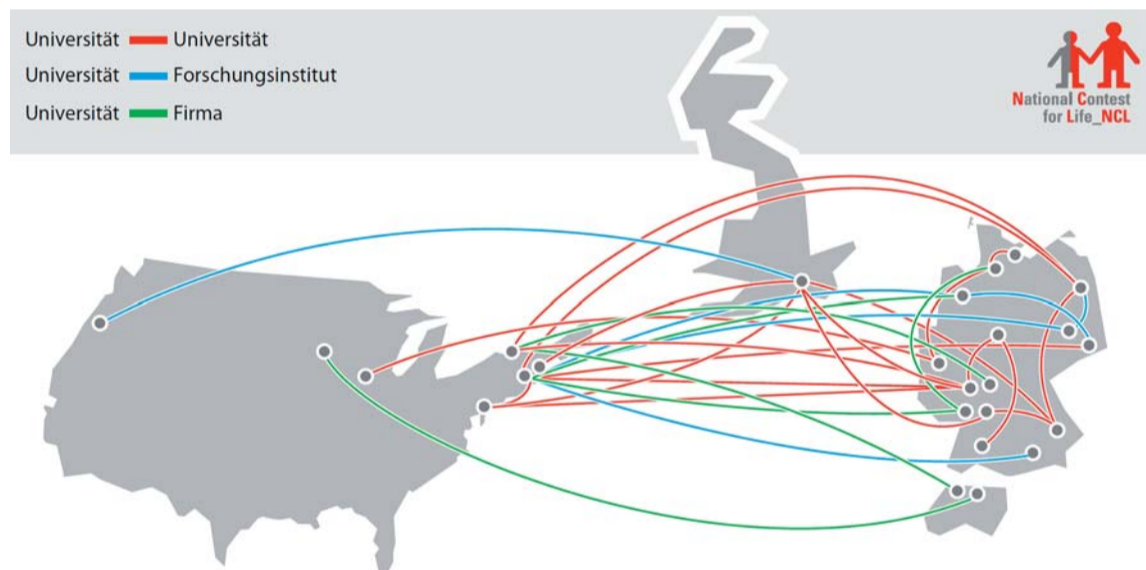


Abb. 1: Die NCL-Stiftung initiiert neue, häufig länderübergreifende Forschungs Kooperationen. Vor allem werden Zusammenarbeiten zwischen akademischen Forschungsgruppen auf den Weg gebracht.

## Gründung des Deutschen Kinderschmerzentrums

**Mehr als 350.000 Kinder und Jugendliche in Deutschland leiden an chronischen Schmerzen. Die Folgen dieser stillen Epidemie für die Betroffenen sind fatal – individuelles Leid und massive Schulausfälle drohen betroffenen Kindern. Am 16. Januar 2012 wurde an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Universität Witten/Herdecke das Deutsche Kinderschmerz Zentrum gegründet. Hier finden Kinder, Jugendliche und ihre Familien Hilfe auf dem Weg zurück in ein schmerzfreies Leben.**

Die Zahl der Kinder und Jugendlichen, die von chronischen Schmerzen betroffen sind, nimmt stetig zu. Weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit, denn den Schmerz der Kinder kann man nicht sehen. Doch immer mehr Kinder in Deutschland klagen über chronische Kopf- Bauch- und Rückenschmerzen mit der Folge individuellen Leids und massiver Schulausfälle. Hier will das Deutsche Kinderschmerz Zentrum einen Kontrapunkt setzen. Am 16. Januar 2012 wurde das Deutsche Kinderschmerz Zentrum an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik, Kinderklinik der



Universität Witten/Herdecke gegründet.

Das Deutsche Kinderschmerz Zentrum baut auf große Erfahrungen in der Behandlung schmerzkranker Kinder und Jugendlicher auf: Schon

seit Jahren gibt es in Datteln eine einzigartige Kinderschmerzstation und ein ambulantes Angebot in der Kinderschmerzambulanz. Im neu gegründeten Deutschen Kinderschmerz Zentrum werden nun die Erfahrungen aus Therapie und Forschung gebündelt, um das Thema weiter voranzutreiben und die Versorgung zu optimieren – lokal, regional und bundesweit.

„Es ist für uns eine Herzensangelegenheit, Kindern und Jugendlichen zu helfen, ihre chronischen Schmerzen in den Griff zu bekommen und ihr Leben wieder selbstbestimmt

gestalten zu können“, erklärt der Initiator des Deutschen Kinderschmerz Zentrums Prof. Dr. Boris Zernikow.

„Ein Zentrum zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen kann ein neues Signal in der Gesellschaft setzen und die Versorgungssituation dieser wichtigen und schutzbedürftigen Zielgruppe verbessern“, äußert sich auch Dr. med. Theodor Windhorst, Präsident der Ärztekammer Westfalen-Lippe, zu dem Projekt.

Große Bedeutung misst Prof. Dr. Boris Zernikow auch der universitären Anbindung der Forschung zu. Bereits mit der Einrichtung des Stiftungslehrstuhls für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin an der Universität Witten/Herdecke 2008 wurde diese einen großen Schritt voran gebracht. „Der Aufbau des Deutschen Kinderschmerz Zentrums wird als Leucht-

turmprojekt erneut eine wichtige Signalwirkung entfalten und die Forschungsaktivitäten in der Schmerztherapie bei Kindern intensivieren“ ist sich Prof. Dr. Martin Butzlaff, Präsident der Universität Witten/Herdecke, sicher. Nach Meinung von Prof. Dr. Wolfgang Koppert, Präsident der Deutschen Schmerzgesellschaft ist „insbesondere die Forschung über kindlichen Schmerz weltweit stark unterrepräsentiert“. Seine Erwartungen an das Deutsche Kinderschmerz Zentrum äußert er klar und deutlich: „Mit dem Deutschen Kinderschmerz Zentrum wird eine Institution geschaffen, die das Potential hat, wichtige Forschungsfragen umfassend zu beantworten.“

Quelle: Deutschen Kinderzentrums  
www.deutsches-kinderschmerz-zentrum.de



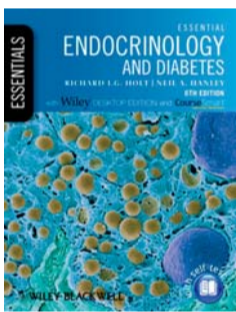
## BUCHTIPPS

David Rosenberg, Samuel Gershon

**Pharmacotherapy of Child and Adolescent Psychiatric Disorders**

474 Seiten, 3. Auflage (3. Feb. 2012)  
Sprache: Englisch  
Verlag: John Wiley & Sons  
ISBN-10: 0470973765  
Preis: 76,99 €

This edition covers the emerging question of treating children who do not yet meet diagnostic criteria for psychosis, e.g. schizophrenia or bipolar disorder, but who are on a high risk. It addresses the antidepressant controversy, the placebo response and ways to optimize the differential between active medication and placebo. The book describes the use of newly approved drugs for treating adolescent depression. It covers the latest studies, which evaluated the use of SSRIs alone and in combination with cognitive behavioral therapy for adolescent depression. Other topics are: treatment of bipolar disorders, the increasing popularity of generic equivalents, combination pharmacotherapy and the potential dangers of psychotropic medications.

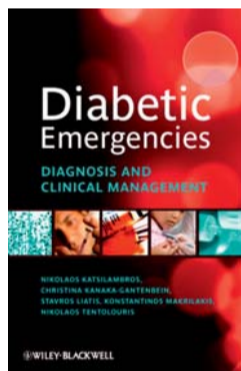


Floyd Harry Gilles, Marvin D. Nelson

**The Developing Human Brain: Growth and Adversities**

424 Seiten (17. April 2012)  
Sprache: Englisch  
Verlag: Mac Keith Press  
ISBN-10: 1908316411  
Preis: 142,- €

Dieses Buch befasst sich mit der Entwicklung des menschlichen Gehirns in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, perinatal sowie beim Säugling. Diese Phasen bergen das größte Risiko für den Erwerb von funktionellen neurologischen Defiziten, einschließlich Zerebralparese, Entwicklungsverzögerung und geistiger Behinderung. Ein großer Teil der Informationen in diesem Buch basiert auf Daten aus dem National Collaborative Perinatal Project, die einzige große Autopsie-Studie zu Gehirnläsionen des Feten. Das Buch ist umfangreich illustriert und beinhaltet auch Kapitel zu Angiogenese, fetales Verhalten und Reaktionen auf chronische Krankheiten.



Judith Sinzig

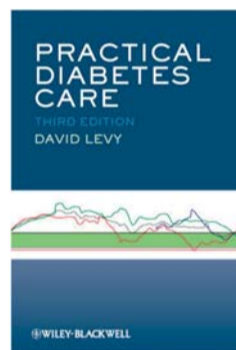
**Frühkindlicher Autismus**

144 Seiten, 1. Auflage (26. Aug. 2011)  
Verlag: Springer Berlin Heidelberg  
ISBN-10: 3642130704  
Preis: 34,95 €

Die WHO beschreibt Autismus als tiefgreifende Entwicklungsstörung. Ob es eine angeborene, unheilbare Wahrnehmungsstörung des Gehirns oder ein angeborener, abweichender Informationsverarbeitungsmodus ist – darüber diskutieren Forscher, Ärzte und Autisten. Autistische Störungen prägen sich in einer Vielzahl verschiedener Formen und Abstufungen aus. Wichtig für die weitere Entwicklung der Kinder und Jugendlichen ist die Kombination aus Diagnosestellung, Frühförderung und Therapiemaßnahmen im weiteren Verlauf.

Das Buch bringt Klarheit in die Begriffsverwirrung rund um Autistische Störungen.

Es ist praxisorientiert dargestellt, wissenschaftlich fundiert und aktuell.



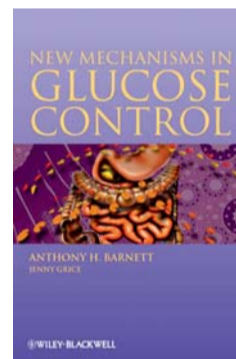
Christa Einspieler, Daniela Prayer, Heinz F. R. Prechtl

**Fetal Behaviour: A Neurodevelopmental Approach**

176 Seiten, 1. Auflage (20. April 2012)  
Sprache: Englisch

Verlag: John Wiley & Sons  
ISBN-10: 1898683875  
Preis: 89,99 €

Fetales Verhalten und fetale Bewegungen geben nicht nur einen Einblick in das sich entwickelnde Gehirn, sondern sind notwendig für die weitere Entwicklung der neuronalen Strukturen und anderer Organe. Dieses Buch bietet einen Überblick über unser derzeitiges Verständnis des fetalen Verhaltens. Der Ansatz basiert auf der Entwicklungsneurologie und liefert wichtige Hinweise für die Analyse des altersspezifischen funktionalen Repertoires des Nervensystems. Die Begleit-DVD enthält 26 sowohl mit Ultraschall als auch dynamischem MRT aufgenommene Filme.



## IMPRESSUM

## HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

## CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-430)  
apearl@wiley.com

## REDAKTION

Sandra Leverenz

## ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

## SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

## MEDIA BERATUNG

Miriam Preußer  
Tel.: 06201 / 606-127  
miryam.preusser@wiley.com

## PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 13/36. Jahrgang  
Berlin, im April 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 WILEY-BLACKWELL

## KALENDER NEUROPÄDIATRIE

28.04. – 01.05.2012

60. Jahrestagung der Vereinigung  
Süddeutscher Orthopäden und  
Unfallchirurgen

Baden-Baden  
www.vsou.de

02. – 05.05.2012

7th International Symposium on  
Neuroprotection and Neurorepair

Potsdam  
www.neurorepair-2012.de

03. – 05.05.2012

Gemeinsame Jahrestagung der Epilepsie-  
Liga mit der Schweizerischen Gesell-  
schaft für Klinische Neurophysiologie und  
der Schweizerischen Neurologischen  
Gesellschaft 2012

Lugano, Schweiz  
www.epi.ch

06. – 10.05.2012

11th Eilat Conference on New  
Antiepileptic Drugs (Eilat XI)

Eilat, Israel  
www.eilat-aeds.com/XI

11. – 13.05.2012

61. Jahrestagung der Norddeutschen  
Gesellschaft für Kinder- und  
Jugendmedizin – NDGKJ

Kiel  
http://www.mcon-mannheim.de

12. – 13.05.2012

Fortgeschrittenkurs Nervenleit-  
geschwindigkeiten

Wiesbaden  
www.emglabor.de

16. – 19.05.2012

European Academy of Childhood  
Disability – EACD Annual Meeting

Istanbul (Lutfi Kirdar Convention Centre),  
Türkei  
www.eacd2012.org

20. – 23.05.2012

5th International Epilepsy Colloquium

Lyon, Frankreich  
www.ruhr-epileptologie.de/  
5th-international-epilepsy-colloquium

25. – 26.05.2012

Alternative Neurorehabilitationstherapie  
– ANT 2

Leipzig  
www.meam-akademie.de

27.05. – 01.06.2012

12th International Child Neurology  
Congress – 11th Asian and Oceanian  
Child Neurology Congress

Brisbane (CC), Australien  
www.icnc2012.com

28.05. – 01.06.2012

10. Psychotherapietage des Kindes-  
und Jugendalters

Langeoog  
langeoogprogramm@aekn.de

31.05. – 01.06.2012

3rd International Conference: Advances in  
Clinical Neuroimmunology – ACN 2012

Wien (Mercure Wien Westbahnhof),  
Österreich  
www.acn2012.eu/

03. – 07.06.2012

28. CINP – World Congress of the  
International College of Neuropsychopharmacology

Stockholm, Schweden  
cinp@cinp.org, http://www.cinp.org,  
www.cinp2012.com

03. – 06.06.2012

North American Neuromodulation Society  
15th Annual Meeting

San Francisco, USA  
www.assfn.org

13. – 16.06.2012

63. Jahrestagung der Deutschen  
Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) –  
63rd Annual Meeting of the German  
Society of Neurosurgery – Joint Meeting  
with the Japanese Neurosurgical Society  
(JNS)

Leipzig  
www.dgnc.de/2012

15. – 17.06.2012

Richard-Jung-Kolleg 2012 –  
Klinische Neurophysiologie 2012

Hamburg  
www.richard-jung-kolleg.de

21. – 23.06.2012

Jahreskongress der Deutschen  
Gesellschaft für Neurotraumatologie und  
Klinische Neurorehabilitation e. V.  
(DGNKN) und der Sektion  
Neurorehabilitation der Deutschen  
Gesellschaft für Neurochirurgie e. V.

Köln  
www.dgnkn-kongress.de

