



# Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2

## Broschüre für Eltern

Saskia Frölich, Ingeborg Krägeloh-Mann (Hrsg.)  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen



**Kinderklinik**  
Tübingen

## **Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 Elternbroschüre**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Abt. Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie  
Hoppe-Seyler-Str. 1,  
72076 Tübingen

### **Erstellt von:**

Cand med. Saskia Frölich  
Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann

### **Unter Mitwirkung von:**

Dr. med. Iziar Sánchez-Albisua;  
Dr. med. Samuel Gröschel;  
Prof. Dr.med. Maja Steinlin, Bern;  
Prof. Dr. med. Peter Barth, Amsterdam;

### **Erhältlich über**

PCH-Familie e.V. ([www.pch-familie.de](http://www.pch-familie.de))  
Dr. Axel Lankenau  
Gabriele Münter Hof 13  
71034 Böblingen  
[kontakt@pch-familie.de](mailto:kontakt@pch-familie.de)

Layout und Gestaltung: Peter-Michael Weber, DTP Medien-Photo

1. Auflage - Juli 2014 - überarbeitet Juli 2019

# Vorwort

Die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2 (PCH 2) ist eine seltene, wenig bekannte Erkrankung, die mit schwerster körperlicher und geistiger Beeinträchtigung der betroffenen Kinder von Geburt an und einer verminderten Lebenserwartung einhergeht.

In Deutschland haben sich Eltern betroffener Kinder in einem Selbsthilfeinternetforum zusammengefunden und organisierten im Oktober 2011 bereits zum zweiten Mal ein Treffen, zu dem Eltern betroffener Kinder und führende deutsche und internationale Forscher auf dem Gebiet der Pontocerebelläre Hypoplasie eingeladen waren. Im Rahmen dieses Treffens regten die Eltern an, eine Studie über die Erkrankung ihrer Kinder mit einem Hauptaugenmerk auf den natürlichen Verlauf, in Hinblick auf Wachstum, Entwicklung und Versorgung, durchzuführen. Auf diese Initiative hin und dank der Unterstützung dieser und vieler weiterer engagierter Eltern entstand letzten Endes diese Studie. Die Ziele der Studie sind es, neue Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der PCH 2, insbesondere im Hinblick auf die kognitive und motorische Entwicklung und das Wachstum, zu erlangen. Außerdem wird ein Schwerpunkt auf die Versorgung und den Alltag mit einem an PCH 2 erkrankten Kind gelegt. Diese Erkenntnisse sollen einen genaueren Einblick in die Krankheit und ihren Verlauf erlauben, um betroffene Familien und deren erkrankte Kinder fundierter und effizienter beraten und betreuen zu können.

Wir möchten uns ganz herzlich für die Mitarbeit und Unterstützung der teilnehmenden Eltern bedanken und hoffen, dass unsere Studie und dieses Heft Angehörigen, Eltern und betreuendem medizinischen Personal eine Orientierung und Hilfestellung im Umgang mit ihren an PCH 2 erkrankten Kindern/Patienten sein wird.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>PCH 2</b>	<b>4</b>
1.1	Geschichtlicher Hintergrund	4
1.2	Ursachen	4
1.3	Diagnostik	4
1.4	Symptome	6
1.5	Therapie	6
1.6	Andere Formen der PCH	6
<b>2</b>	<b>Die Studie</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>7</b>
3.1	Studienteilnehmer	7
3.2	Überleben	7
3.3	Verlauf der Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind	8
3.4	Geburt	9
3.5	Neonatalperiode	10
3.6	Symptome nach der Neonatalperiode	10
3.6.1	Verdauung	11
3.6.2	dyskinetische Bewegungsstörung und Krampfanfälle	12
3.6.3	Infekte und Temperaturregulations- störung	17
3.6.4	Schlafstörungen	18
3.6.5	Apnoen	19
3.6.6	Puberät und sexuelle Entwicklung	20
3.7	Entwicklung	20
3.7.1	Motorische Entwicklung	21
3.7.2	Sprache und Verständnis	23
3.7.3	Kognitive Fähigkeiten	24
3.8	Wachstum	25
3.9	(Dauer-)Medikation und Operationen	28

3.10	Sozialpädiatrische Aspekte und Pflege	29
3.10.1	Behindertenausweis/Pflegestufe	29
3.10.2	Kindergarten und Schule	29
3.10.3	Hilfsmittelversorgung und supportive Therapien	30
3.10.4	Familiäres Umfeld und Inanspruch- nahme von Unterstützung	31
3.10.5	Ernährung	31
3.10.6	Nächtliche Überwachung	32
3.10.7	Atmung und Tracheostoma	33
3.10.8	Individueller Verlauf nach PEG-Sonde	33
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungen und Erläuterung von Fachbegriffen</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>

# 1 PCH 2

## 1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Barth et al beschrieben 1995 eine Gruppe von 5 Familien mit an PCH2 erkrankten Kindern. Alle Familien stammten aus einer kleinen Gemeinde namens Volendam in den Niederlanden, nördlich von Amsterdam. Begründet in ihrer Geschichte, in der die Gemeinde Volendam sich der Reformation widersetzt und dem römisch-katholischen Glauben treu geblieben ist und die Einwohner daher isoliert von benachbarten Gemeinden lebten, kam es in Volendam offensichtlich häufiger zur Heirat näherer Verwandter und zu einer Verarmung des genetischen Pools, was die Häufung von Erkrankten in dieser kleinen Gemeinde erklärt. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten europäischen PCH 2-Erkrankten dieselbe Mutation aufweisen, wird davon ausgegangen, dass diese einen gemeinsamen Vorfahren hatten, der vermutlich im 17. Jahrhundert gelebt hat.

## 1.2 Ursachen

Die PCH 2 ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Das heißt, dass die genetische Veränderung (Mutation), die zu der Erkrankung führt auf jeweils beiden Chromosomen in beiden Kopien des betroffenen Gens vorliegen muss, also jeweils eine Veränderung vom Vater und eine von der Mutter vererbt wurde. Die Eltern tragen jeweils lediglich nur eine Veränderung in sich, wodurch es bei ihnen nicht zur Erkrankung kommt. Für ungeborene Geschwisterkinder ergibt sich damit ein Risiko von 25% ebenfalls an PCH 2 erkrankt zu sein.

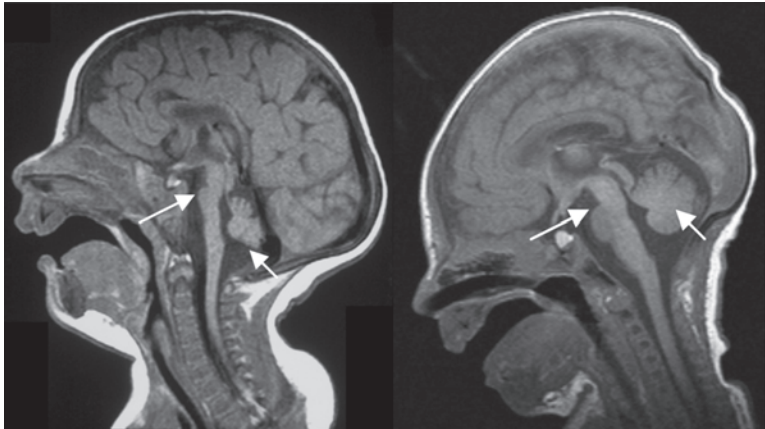
2008 wurde die auslösende Mutation für die PCH 2 gefunden. Es handelt sich um eine Veränderung im TSEN54-Gen auf Chromosom 17q25. Bei den meisten europäischen Erkrankten handelt es sich um die Mutation 919 G>T, p.Ala307S.

## 1.3 Diagnostik

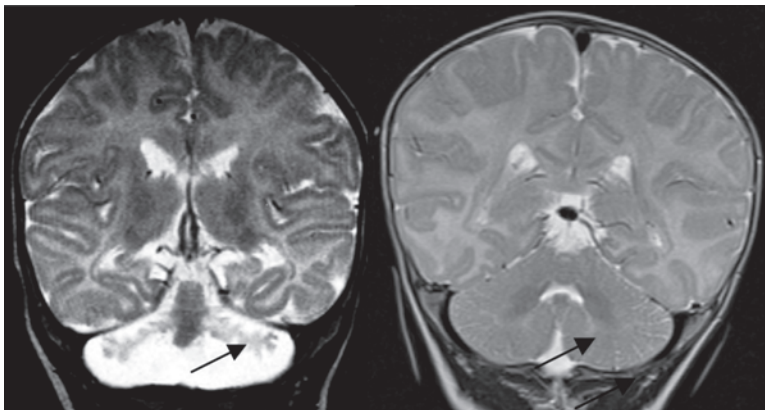
Die Diagnose PCH 2 kann anhand der typischen klinischen Symptome und der kernspintomographischen Bildgebung (siehe Abbildung 1 und 2) des Gehirns gestellt werden. Auf den kernspintomographischen Bildern sind eine Verschmälerung der Brücke und eine deutliche

Verkleinerung des Kleinhirns sichtbar. Das veränderte Kleinhirn erinnert in seiner Form an die Flügel einer Fledermaus oder Libelle und wird daher auch als „bat-wing“ oder „dragon-fly-like“ beschrieben.

Eine Diagnosesicherung kann seit der Entdeckung der Mutation molekulargenetisch durchgeführt werden (Blutuntersuchung). Hierdurch kann betroffenen Familien auch eine vorgeburtliche Diagnostik angeboten werden.



**Abbildung 1** Kernspinbild eines **PCH2 Kindes (links)** im Vergleich zu einem **normalen Kind (rechts)**, die Pfeile zeigen die Verschmächtigung von Brücke und Kleinhirnwurm (kurze Pfeile).



**Abbildung 2** Kernspinbild eines **PCH2 Kindes (links)** im Vergleich zu einem **normalen Kind (rechts)**, die Pfeile zeigen auf die Kleinhirnhemisphären, sehr verschächtigt bei PCH2 („dragon fly like“).

## 1.4 Symptome

Die PCH 2 ist gekennzeichnet durch

- eine früh einsetzende, sogenannte choreatische oder dyskinetische Bewegungsstörung
- eine starke Beeinträchtigung der geistigen und motorischen Entwicklung
- eine zunehmende Mikrozephalie (zu kleiner Kopfumfang)

Im medizinischen Alltag auffällig und für die Versorgung der Betroffenen ein großes Problem sind die Schluck- und Fütterschwierigkeiten. Die Kinder zeigen eine hohe Infektanfälligkeit und ausgeprägte Schlafprobleme. Außerdem finden sich Hinweise auf Temperaturregulationsstörungen, wobei es insbesondere im Hinblick auf schnell ansteigende Fieberschübe zu Krisen mit vermehrter Bewegungsstörung, Krampfanfällen oder Muskelschwund (Rhabdomyolyse) kommen kann.

Sowohl die geistige als auch die motorische Entwicklung von Patienten mit PCH 2 ist stark eingeschränkt. In der Literatur wurden vorwiegend in Einzelfällen gewisse Entwicklungsfortschritte beschrieben wie Kopfkontrolle oder Kontaktaufnahme in Form von sozialem Lächeln. Eine detaillierte Beschreibung der motorischen und kognitiven Entwicklung, auch im Hinblick darauf, ob einzelne Entwicklungsschritte, wenn erlernt, im Laufe der Zeit wieder verlernt wurden, gibt es bislang jedoch nicht.

## 1.5 Therapie

Eine ursächliche Therapie ist nicht bekannt. Symptomatisch kann mittels medikamentöser, physiotherapeutischer und operativer Maßnahmen versucht werden, die Symptome der Patienten zu lindern und die Pflege und Versorgung der Erkrankten zu erleichtern.

## 1.6 Andere Formen der PCH

Inzwischen sind auch andere Formen der PCH beschrieben. Alle Formen sind durch die typischen Bildgebungsbefunde charakterisiert (s. 1.3.) und klinisch zeigen alle Betroffenen eine Mikrozephalie, sowie Schluckschwierigkeiten, Krampfanfälle und eine starke kognitive Beeinträchtigung. Die Unterteilung in 7 Unterformen der PCH erfolgt auf Grund von Zusatzkriterien - wie Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, Schädigung des Sehnerven, etc. – wobei einige Formen nur anhand weniger



Betroffener, teilweise sogar nur eines einzelnen - wie im Falle der PCH Typ 7 - beschrieben wurden. Die Bedeutung dieser Unterformen ist noch nicht ganz klar. Haben sie unterschiedliche genetische Grundlagen? Hat die Zuteilung Bedeutung für die Prognose?

## **2 Die Studie**

Die Datenerhebung erfolgte anhand eines umfassenden Fragebogens, der in einem telefonischen Interview zusammen mit den teilnehmenden Eltern ausgefüllt wurde. Anhand dieses Fragebogens wurden unter anderem Daten zu Herkunft, Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode, sowie zu Wachstum und Entwicklung, Symptomen und Pflegeaufwand erhoben.

Die so erhobenen Angaben wurden anhand von Arztbriefen ergänzt und überprüft. Für den Einschluß in die Studie waren das typische klinische Bild (siehe 1.4) und die kernspintomographischen Bilder ausschlaggebend, die weitere Diagnosesicherung erfolgte mittels vorliegendem genetischen Befund.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienteilnehmer**

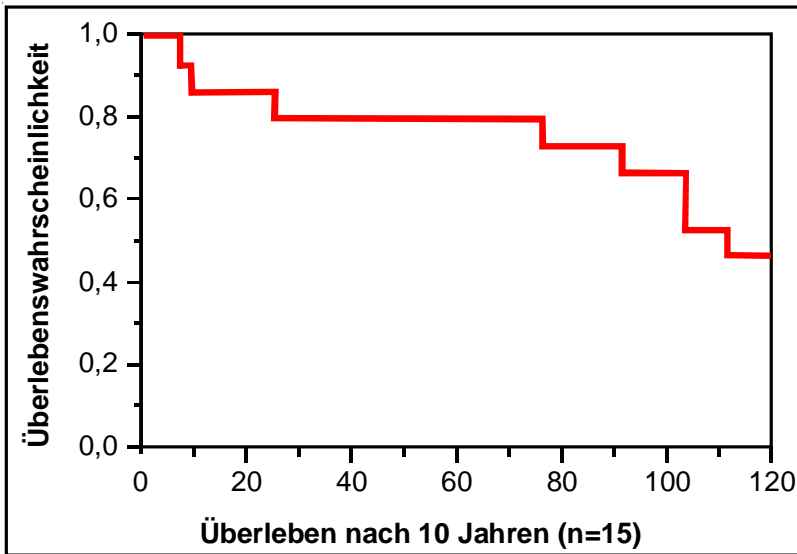
33 Kinder mit der typischen Mutation (TSEN 54 919 G>T, p.Ala 307S). Hiervon waren 17 Jungen und 16 Mädchen.

### **3.2 Überleben**

Neun Kinder (3 Mädchen, 6 Jungen) waren bereits vor der Datenerhebung verstorben (im Mittel mit 7,5 Jahren, der jüngste Todesfall war mit 7 Monaten). Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 91 Monate.

Todesursachen waren ein plötzlicher, unerklärter Tod in der Nacht (5 Fälle), Hypothermie (zu niedrige Körpertemperatur), ein Multiorganversagen unklarer Ursache und ein Krampfanfall mit Apnoen in je einem Fall. Ein Kind starb nach einer schweren Pneumonie.

Der Altersdurchschnitt der 24 nicht verstorbenen Patienten (11 Jungen, 13 Mädchen) betrug 7 Jahre und 9 Monate. Das jüngste Kind war 12 Monate.



**Abbildung 3** Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach 10 Jahren (Angabe in Monaten). Die 5-Jahres-Überlebenschance betrug 88,5%, die 10-Jahres Überlebenschance 46,7%.

### 3.3 Verlauf der Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind

In 19 Schwangerschaften traten eine oder mehrere Auffälligkeiten auf.

Der Schwangerschaftsverlauf war in 14 Fällen unauffällig. In 9 Schwangerschaften traten unspezifische Auffälligkeiten, wie eine Gebärmutterhalsschwäche oder langsames Wachstum der Kinder, auf. In 10 Schwangerschaften wurden Auffälligkeiten berichtet, die als spezifisch für die PCH 2 gelten, wie ein Polyhydramnion (zu viel Fruchtwasser - 4 von 33), Myoklonien/Zittern des Feten (6 von 33) oder eine Mikrozephalie (4 von 33).

Bei keinem der teilnehmenden Kinder wurde die Diagnose PCH 2 vor der Geburt gestellt. Sonographische Untersuchungen des Gehirns waren in 29 von 33 Schwangerschaften in der zweiten Schwangerschaftshälfte durchgeführt worden. Abgesehen von einer Flüssigkeitsansammlung am

Cerebellum in einem Fall, und Mikrozephalien (diagnostiziert zwischen der 32. und 35. Schwangerschaftswoche) in 4 Fällen ergaben sich ansonsten bei keinem Fall auffällige Befunde. In einer Schwangerschaft wurde in der 21. Schwangerschaftswoche eine kern-spintomographische Untersuchung des Gehirns durchgeführt. Diese war unauffällig.

### 3.4 Geburt

Zwei Kinder waren Frühgeborene der 36. Schwangerschaftswoche, die übrigen 31 Kinder kamen zwischen der 38. und der 42. Schwangerschaftswoche (Mittelwert: 39,8) zur Welt. In 9 Fällen (27,3%) wurde eine Sectio caesarea durchgeführt.

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3378,8 g, dies entspricht einem SDS-Wert von -0,25 (Normbereich).

Die mittlere Körperlänge bei der Geburt betrug 51,4 cm, woraus sich ein mittlerer SDS-Wert von -0,19 ergibt (Normbereich).

Der mittlere Kopfumfang unmittelbar nach der Geburt lag bei 33,5 cm, was einem mittleren SDS-Wert von -1,23 entspricht (unterer Normbereich). 6 Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt bereits mikrozephal mit einem SDS-Wert von kleiner -2. Ein weiteres Kind lag mit einem SDS-Wert von -2,0 genau an der Grenze zur Mikrozephalie.

Die Werte, die das Wohlergehen eines Neugeborenen beschreiben, d.h. der Nabelarterien-pH und die APGAR-Werte lagen im normalen Bereich. Trotzdem mussten 20 Kinder nach ihrer Geburt in eine Kinderklinik verlegt werden. Zwei Kindern mussten kurzfristig beatmet werden (unter 2 Tagen).

**Tabelle 1** Gründe für die Weiterbehandlung in einer Kinderklinik

Grund für Weiterbehandlung in einer Kinderklinik	Anzahl der Kinder, die deswegen nach der Geburt stationär behandelt wurden
Atemprobleme	14/20
Fütterschwierigkeiten	10/20
Allgemeine Anpassungsstörung	17/20
Sonstige	2/20
	8/20

### 3.5 Neonatalperiode

In der Neugeborenenperiode (Geburt bis 28. Lebenstag) wurden 32 von 33 Kindern durch eines oder mehrere der in Tabelle 2 aufgelisteten Symptome auffällig.

**Tabelle 2** Symptome in der Neonatalperiode. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.

Symptome	Gesamt (n=33)
Fütterschwierigkeiten (Dauer einer Mahlzeit > 30min)	28/33 (84,8%)
Fütterschwierigkeiten, die eine Sondenernährung nötig machten	13/32 (40,6%)
Unruhe/Irritabilität	21/33 (63,6%)
muskulärer Hypertonus in Armen und Beinen	16/31 (51,6%)
muskulärer Hypotonus allgemein	4/32 (12,5%)
Wechselnder Muskeltonus in Armen und Beinen	6/30 (20%)
eindeutige Krampfanfälle	2/33 (6,1%)
langes/vermehrtes Schreien	14/33 (42,4%)
vermehrter Schlaf (Kind muss zum Füttern aufgeweckt werden)	19/31 (61,3%)
sonstige (v.a. Atemprobleme wie Apnoen/ Bradypnoen)	24/33 (72,7%)

Die ersten Anzeichen für eine schwerwiegende Entwicklungsstörung wurden im Mittel mit 1,4 Monaten beschrieben, dabei waren 16 Kinder von Geburt an eindeutig auffällig.

### 3.6 Symptome nach der Neonatalperiode

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, in wie vielen Fällen der untersuchten 33 Kinder ein Symptom aufgetreten bzw. nicht aufgetreten ist. Außerdem ist die Anzahl der Fälle ablesbar, in denen ein Symptom aufgetreten und wieder verschwunden ist.

**Tabelle 3** Symptome nach der Neonatalperiode geordnet nach Abfragereihenfolge im Fragebogen; n=33 (Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben)

Symptom	aufgetreten	aufgetreten und sistiert
Fütterschwierigkeiten	33/33	2/33
vermehrtes Erbrechen	31/33	11/31
Obstipation	19/33	0/19
dystone Attacken	11/33	5/11
choreatische Bewegungen	29/32	0/29
vermehrte Infekte	17/33	7/17
Krampfanfälle	26/31	3/26
Status epilepticus	13/33	0/13
Temperaturregulationsstörung	22/33	1/22
Schlafstörung	32/33	9/32
Apnoen	22/31	5/22

Auf die einzelnen Symptome wird im Folgenden genauer eingegangen.

## 3.6.1 Verdauung

### 3.6.1.1 Fütterschwierigkeiten

Bis zu einem Alter von 6 Monaten entwickelten alle Kinder Fütterschwierigkeiten, sie traten im Durchschnitt im Alter von 0,5 Monaten auf. Sie verbesserten sich in 2 Fällen mit zunehmendem Alter der Kinder. Die Eltern gaben in diesen 2 Fällen an, dass es ihren Kindern - jeweils ab einem Alter von 24 Monaten - möglich ist, breiige Kost mit kleinen Stückchen bis hin zu festerer Nahrung wie zum Beispiel Reis, Schokolade oder kleinen Früchten zu sich zu nehmen, ohne sich dabei zu verschlucken. Da dies in allen anderen Fällen ausnahmslos nicht möglich ist, alle anderen Kinder lediglich fein pürierte Kost teils nur mit erheblichen Schwierigkeiten schlucken können, wurde dieser Grad der Schluckfähigkeit als ein Sistieren des Symptoms Fütterschwierigkeiten gewertet, obwohl es nicht der Nahrungsaufnahme eines gesunden Menschen entspricht.

### 3.6.1.2 Vermehrtes Erbrechen und Reflux

Insgesamt zeigten 31 Kinder vermehrtes Erbrechen, in 11 Fällen besserte sich dieses im Verlauf (Häufigkeit kleiner einmal pro Woche). Im Durchschnitt trat das Symptom „vermehrtes Erbrechen“ im Alter von 9,5 Monaten auf, in den 11 Fällen, in denen vermehrtes Erbrechen wieder verschwand, tat es dies im Durchschnitt im Alter von 4 Jahren (49,7 Monaten). 21 Kinder erbrachen sich mehrmals täglich. In 23 Fällen wurde ein gastroösophagealer Reflux ärztlicherseits diagnostiziert<sup>1</sup>.

### 3.6.1.3 Obstipation

Eine Obstipation trat bei 19 Kindern auf und sistierte in keinem Fall. 15 Kinder mussten regelmäßig (mehr als ein Mal pro Woche) medikamentös abgeführt werden.

**Möglich Ursachen:** Umstellung von (Mutter-)Milch auf andere Nahrung (4 Fälle), Umstellung der Medikation (4 Fälle), zu geringe Flüssigkeitszufuhr (2 Fälle).

<sup>1</sup>Die klinische Erfahrung hat deutlich gemacht, dass die Refluxproblematik bei den Kindern früh beginnt und den Verlauf stark bestimmt. Es erscheint daher ratsam, früh (bereits im Säuglingsalter) daran zu denken, Diagnostik und Therapie einzuleiten. Bewährt hat sich die Therapie mit Protonenpumpenhemmern mit deutlich erhöhter Dosis (4-5 mg/kg), wie sie auch bei anderen Kindern mit schweren neurologischen Krankheiten notwendig ist.

**Häufigkeit des Abführens:** 1-2 mal täglich (7 von 15), mehr als 2 mal täglich (2 von 15), jeden 2 Tag oder seltener (4 von 15). Keine Angabe (2 von 15).

Hierfür verwendete Medikamente (Mehrfachnennungen waren möglich) sind Lecicarbon®- Suppositorien (5 Fälle), Movicol® (3 Fälle), Laxofalk® (1 Fall), Lactulose (1 Fall), Klistiere wie Microklist® oder Babylax® (8 Fälle), Transipeg® (1 Fall) und Chloralhydrat (1 Fall).

Das durchschnittliche Alter, in dem dieses Symptom auftrat waren 2 Jahre (23,9 Monate).

### **3.6.2 Dyskinetische Bewegungsstörung und Krampfanfälle**

#### **3.6.2.1 Ausfahrende/choreatische Bewegungen**

Eine überschießende, choreatische Bewegungsstörung war bei fast allen Kindern (29/33) vorhanden. Bei den verbleibenden 4 Kindern lag eine Bewegungsstörung im Sinne einer überwiegenden Spastik vor, bei der die choreatische Komponente weniger prominent ausgeprägt war. Somit zeigten alle 33 Kinder eine mit der Diagnose PCH 2 vereinbare Störung willkürlicher Bewegungen. Die Eltern gaben an, dass die Bewegungen ihrer Kinder immer zu beobachten sind, vermehrt, wenn es den Kinder nicht gut geht, weniger ausgeprägt, wenn die Kinder zufrieden sind. Lediglich im Schlaf sistierten die Bewegungen bei 26 der 29 Kinder mit ausfahrenden Bewegungen vollständig. Auch bei den vier Kindern bei denen der überhöhte Muskeltonus eher im Vordergrund stand, konnte in drei Fällen eine Entspannung im Schlaf beobachtet werden.

Alter bei Auftreten des Symptoms: meist unmittelbar nach der Geburt oder innerhalb der ersten sechs Lebensmonate (Durchschnittsalter 3,8 Monate).

Ein Sistieren konnte in keinem Fall beobachtet werden.

#### **3.6.2.2 Dystone Attacken**

Das Symptom dystone Attacken bezieht sich auf die Beschreibung eines Zustandes durch Eltern und Ärzte, in dem die Kinder teils aufgrund eines Auslösers wie zum Beispiel Krankengymnastik, einer Linksseitenlage oder einer Bauchlage oder auch ohne einen bekannten Auslöser über mehrere Stunden eine c-förmige Haltung annehmen. Dieser

Zustand kann über mehrere Stunden anhalten, den Kindern geht es zumeist schlecht, sie müssen sich erbrechen und schreien viel.

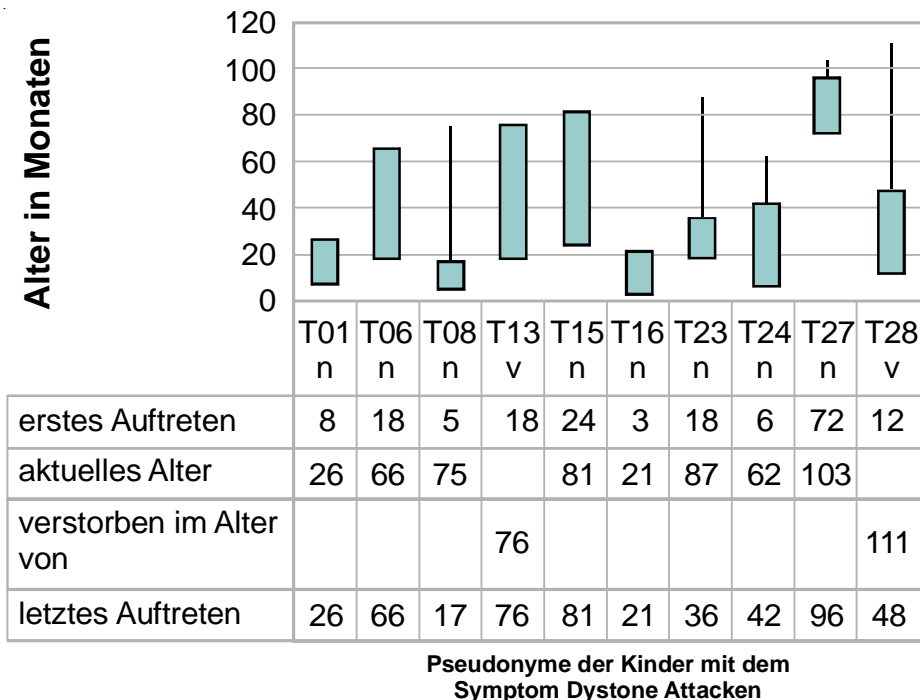
**Auftreten:** bei 11 Kindern traten innerhalb der ersten 6 Lebensjahre dystone Attacken auf. Kinder die bis dahin keine dystonen Attacken gezeigt hatten, entwickelten diese auch zu einem späteren Zeitpunkt ihres Lebens nicht mehr, wobei in einem Fall keine Altersangabe über den Beginn des Symptoms gemacht werden konnte.

**Beschreibung:** Die Kinder nahmen hierbei eine c-förmige Haltung ein, die teilweise über Stunden anhielt. Dystone Attacken gehen nach unseren Ergebnissen mit einem allgemeinen Unwohlsein einher, welches sich unter anderem durch Schreien und in manchen Fällen Erbrechen äußert. Die Kinder zeigten stereotype Bewegungen, meist in Form einer c-förmig verbogenen Körperhaltung, die über mehrere Stunden anhalten kann. Die Krisen unterschieden sich von epileptischen Anfällen und – wenn untersucht – waren nicht mit spezifischen EEG-Veränderungen verbunden. Auslöser waren nicht immer bekannt.

**Sistieren:** In beinahe der Hälfte der Fälle (5/11) sistierten die dystonen Attacken bis zu einem Alter von 8 Jahren wieder. Eine eindeutige Ursache für das Sistieren konnte in keinem Fall gefunden werden.

**Therapie:** In 8 der 11 Fälle gaben die Eltern an, dass die einzige Möglichkeit, die c-förmige Haltung und das in 8 Fällen beschriebene damit einhergehende Unwohlsein und Erbrechen des Kindes zu durchbrechen, tiefer natürlicher Schlaf sei. Ein medikamentös induzierter Schlaf zeige diese Wirkung nicht. Lediglich in zwei Fällen halfen Medikamente wie Diazepam, Chloralhydrat oder Novalgin, diese aber auch nicht immer. In 2 Fällen wurde eine Minderung des Auftretens der Anfälle in einem Zusammenhang mit der Erhöhung der Dosis eines Protonenpumpenhemmers, in beiden Fällen Antramups®, beschrieben; in den anderen Fällen war ein klarer Zusammenhang zum Reflux und dessen Behandlung nicht festzustellen.

Abbildung 4 zeigt das Auftreten des Symptoms dystone Attacken in Abhängigkeit vom Alter für die 10 Kinder, die unter diesem Symptom leiden bzw. litten.



**Abbildung 4** Darstellung des Auftretens des Symptoms dystone Attacken in Abhängigkeit vom Alter in Monaten, n=10

Das 11. Kind erscheint in Ermangelung der genauen Altersangaben über das erstmalige Auftreten des Symptoms in der Grafik nicht, in diesem Fall konnte kein Sistieren der dystonen Attacken bis zum aktuellen Alter von 19 Jahren beobachtet werden. Die Spalte „letztes Auftreten“ bedeutet lediglich in 5 Fällen, dass das Symptom verschwunden ist, dies ist der Fall bei T08n, T23n, T24n, T27n und T28v. In den übrigen 5 Fällen deckt sich das aktuelle Alter oder das Alter in dem ein betroffenes Kind verstorben ist, mit dem Alter des letzten Auftretens, das Symptom war also zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. zum Todeszeitpunkt noch vorhanden.

### 3.6.2.3 Epileptische Anfälle

**Auftreten und Sistieren:** Epileptische Anfälle traten laut Angaben der Eltern bei 26 der 33 Kinder auf, in 3 Fällen sistierten diese mit zunehmendem Alter wieder. Durchschnittlich traten die ersten epileptischen Anfälle in einem Alter von 2 Jahren und 5 Monaten auf. Einen graphischen Überblick über den zeitlichen Verlauf des Anfallsleidens aller Kin-



der, die unter epileptischen Anfällen litten, gibt Abbildung 5. Alle Kinder, die in unserer Studie keine Krampfanfälle zeigten, waren 28 Monate oder jünger.

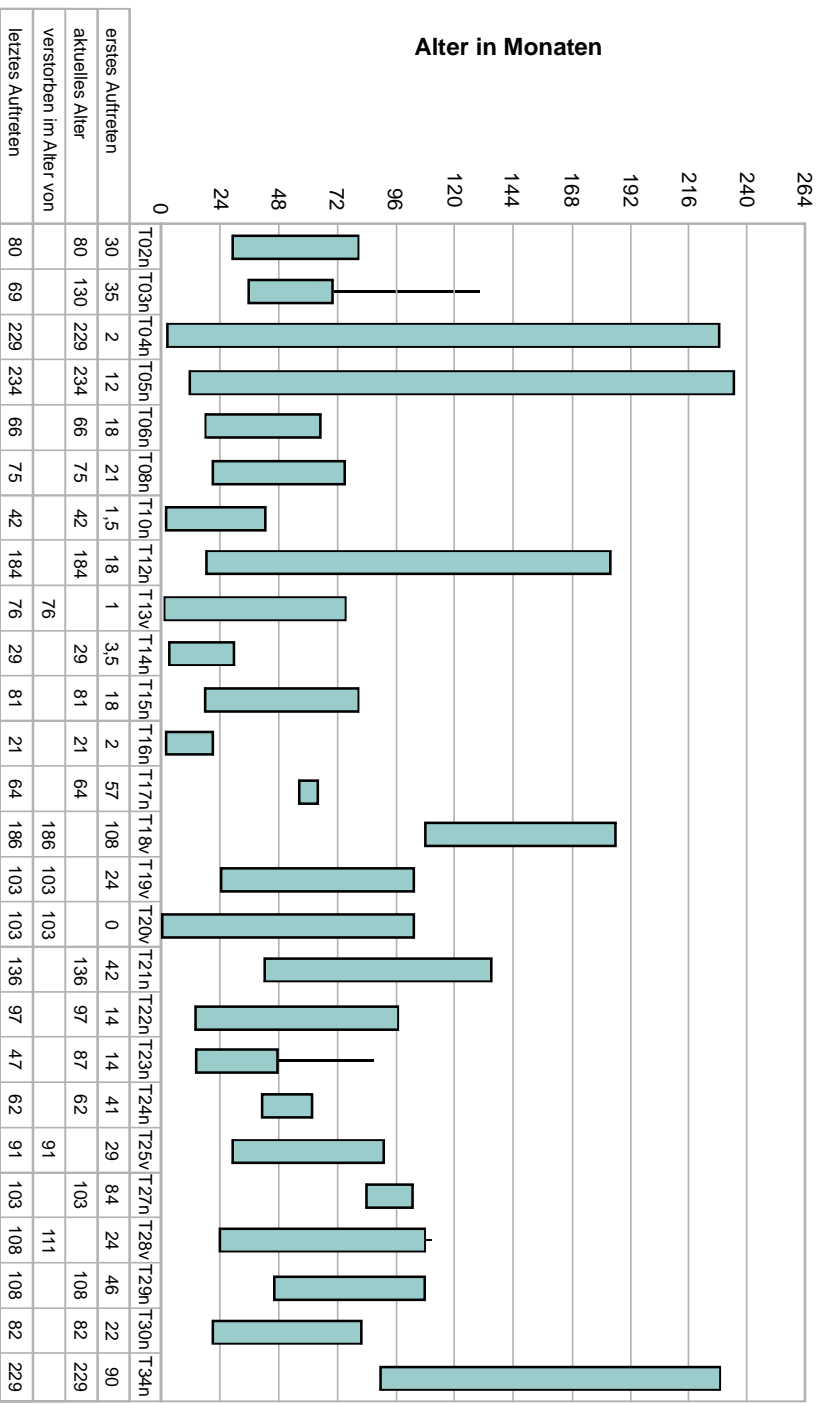
**Art der Anfälle:** Die Beschreibung der epileptischen Anfälle war sehr vielfältig. Neben generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, traten auch Absenzen und atone Anfälle auf.

**Therapie:** Ein Sistieren der epileptischen Anfälle konnte bei 3 Kindern beobachtet werden. Dieses war in 2 Fällen mit einer antiepileptischen Dauermedikation in Zusammenhang zu bringen (Luminal® bzw. Sirdalut® und Temesta®), in einem Fall wurde das Sistieren von den Eltern in unmittelbarem Zusammenhang mit der Anlage einer PEG-Sonde und einer damit einhergehenden gesteigerten Flüssigkeitszufuhr gebracht.

Eine eindeutig erfolgreiche Therapie für die im Rahmen der PCH 2 auftretenden epileptischen Anfälle ist nicht bekannt.

**Tabelle 4** Wirksame (im Sinne einer Verringerung der Anfallshäufigkeit) und unwirksame Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei PCH 2 (Mehrfachnennungen waren möglich). (fett = häufige erfolgreiche Anwendung beschrieben; kursiv= häufige erfolglose Behandlung bzw. zu viele Nebenwirkungen beschrieben)

<b>Medikament Wirkstoffname</b>	<b>Medikament Handelsname</b>	<b>erfolgloser Behandlungsversuch</b>	<b>Behandlungserfolg im Rahmen einer Dauermedikation</b>	<b>Behandlungserfolg im Notfall</b>
<i>Clobazam</i>	Frisium®	5	1	0
Clonazepam	Rivotril®	0	3	0
Diazepam	Valiquid®	3	2	5
Lamotrigin	Lamictal®	2	1	0
<i>Levetiracetam</i>	Keppra®	6	2	0
Lorazepam	Tavor®/ Temesta®	1	1	1
Oxcarbazepin	Trileptal®	3	1	0
<b>Phenobarbital</b>	Luminal®/ Luminal-etten®/ Aphenyl-barbit®	4	11	0
Sultiam	Ospolot®	2	2	0
<b>Topiramate</b>	Topamac®/ Topamax®	1	6	0
Valproat	Ergenyl®/ Convulex®	3	3	0
Vigabatrin	Sabril®	2	1	0



**Pseudonyme der Kinder mit dem Symptom Krampfanfälle**

**Abbildung 5** Darstellung des Auftretens des Symptoms epileptische Anfälle in Abhängigkeit vom Alter in Monaten; n=26

### **3.6.2.4 Auftreten eines Status epilepticus**

Ein Status epilepticus trat bei 13 der 33 Kinder auf. Die Altersverteilung des ersten Auftretens eines Status epilepticus war sehr unterschiedlich, im Mittel hatten die Kinder ihren ersten bzw. in 9 Fällen einzigen Status epilepticus mit knapp 4 Jahren.

Medikamentöse Durchbrechung des Status epilepticus: nicht möglich (5/13), Diazepam alleine (2/13), Diazepam und Pheno barbital (2/13), Diazepam und Clonazepam (1/13), Diazepam und Chloralhydrat (1/13), Diazepam und Lorazepam (1/13), Midazolam (1/13)

### **3.6.3 Infekte und Temperaturregulationsstörung**

#### **3.6.3.1. Vermehrte Infekte**

Auftreten und Sistieren: 17 der 33 Kinder zeigten vermehrte Infekte im Sinne der Fragestellung (> 5 Infekte /halbes Jahr). Die vermehrten Infekte ihrer Kinder fielen den Eltern im Mittel in einem Alter von 14,4 Monaten auf. In 7 Fällen wurden diese ab einem mittleren Alter von 5 Jahren und 3 Monaten (63,3 Monate) seltener.

Befragt nach der Art der Infektionen wurden in 11/17 Fällen Atemwegsinfektionen bzw. Pneumonien infektiöser Genese genannt, in 6 Fällen waren hauptsächlich Aspirationen der Auslöser einer Pneumonie. Lediglich in einem Fall wurde zusätzlich zu den Pneumonien eine, von den Atemwegen unabhängige, Krankheitsursache angegeben (Häufung von Harnwegsinfekten).

Mögliche Gründe für das Sistieren: Anlage einer PEG-Sonde (2 Fälle), Verbesserung des Schluckvorgang mit Hilfe einer Gaumenplatte (1 Fall) und damit Senkung des Aspirationsrisikos.

#### **3.6.3.2 Temperaturregulationsstörung**

Temperaturregulationsstörungen ohne erkennbare, beispielsweise infektiöse, Ursache oder sehr schnelle Fieberanstiege bei Infekten, zeigten 22 von 33 Kindern. Eine Rhabdomyolyse wurde bei einem Kind beobachtet. Ein Kind zeigte in der frühen Kindheit hypertherme Entgleisungen, verstarb dann allerdings im Alter von 15,5 Jahren an einer Hypothermie, die sich über mehrere Wochen zunehmend verschlimmert hat-

te. Ein weiteres zeigte unmittelbar nach der Geburt Hypothermien. In den übrigen 20 Fällen handelte es sich um Hyperthermien ohne erkennbare Ursachen.

Die Eltern berichteten zusätzlich häufig von einem raschen Fieberanstieg, der zumeist (in 15 der 20 Fälle) mit extremer Unruhe oder Schreien der Kinder einhergehe, diese Unruhe setze teilweise schon vor einer messbar erhöhten Temperatur ein, hielte dann aber während des Fieberschubes an.

Fiebersenkende Medikamente halfen nicht in allen Fällen, die Körpertemperatur zu senken, konnten aber - ggf. kombiniert mit antiepileptischen Akut-Medikamenten - helfen die Kinder zu beruhigen. Eine physikalische Kühlung im Sinne von kühlen Bädern, etc. hingegen half bei vielen Kindern, die Körpertemperatur wieder zu senken

### **3.6.4 Schlafstörungen**

#### **3.6.4.1 Einschlafstörung**

Insgesamt traten Einschlafstörungen im Sinne der Fragestellung bei 31 Kindern auf, in 12 Fällen sistierten diese mit zunehmendem Alter wieder. Das mittlere Alter für das Auftreten von Einschlafstörungen betrug 7,3 Monate. In den 12 Fällen, in denen das Symptom sistierte, waren die Kinder zum Zeitpunkt des Verschwindens der Einschlafstörungen im Mittel 5 Jahre alt. Die 2 Kinder, bei denen keine Einschlafstörungen auftraten, waren zum Erhebungszeitpunkt 2 Jahre und 4 Monate bzw. 6 Jahre und 10 Monate alt.

Die Kinder, die Einschlafstörungen zeigten, brauchten im Mittel etwas über eine Stunde um einzuschlafen (Mittelwert: 70 min).

#### **3.6.4.2 Durchschlafstörung**

Eine Durchschlafstörung trat bei 29 der 33 Kinder auf, sistierte in 6 Fällen mit zunehmendem Alter aber wieder. Lediglich 4 Kinder zeigten keine Probleme mit dem Durchschlafen im Sinne der Fragestellung. Im Mittel gaben die Eltern ein Alter von 3,8 Monaten an, ab dem ihnen als Eltern die Durchschlafstörungen erstmals auffielen. In den 6 Fällen, in denen sich die Durchschlafstörungen wieder besserten, geschah dies

mit einem mittleren Alter von 5 Jahren und 6 Monaten (66,4 Monate).

Die mittlere Häufigkeit des nächtlichen Erwachens betrug 3 Mal, wobei vereinzelt bis zu 10maliges nächtliches Erwachen angegeben wurde.

In lediglich einem Fall wurde eine deutliche Verbesserung des Durchschlafens unter einer Dauermedikation mit Phenobarbital beschrieben. In 10 weiteren Fällen wurden Medikamente verabreicht, um die Kinder nach einem Erwachen wieder zum Einschlafen zu bringen, insbesondere Chloralhydrat und Diazepam, allerdings bewirkten sie keine dauerhafte Verbesserung der Durchschlafstörung.

### **3.6.5 Apnoen**

Insgesamt zeigten 22 Kinder Apnoen. Diese traten hauptsächlich nachts auf, was unter anderem dazu führt, dass 13 der teilnehmenden 33 Kinder nachts mittels eines Pulsoxymeters überwacht werden bzw. wurden. Bei 5 der 22 Kinder, die durch Apnoen auffällig wurden, sistierten diese ab einem gewissen Alter (Median: 42 Monate; jüngstes Kind, bei dem die Apnoen wieder sistierten: 8 Monate; ältestes Kind: 192 Monate) wieder. Bei 9 Kindern wurden keine Apnoen beschrieben und in 2 Fällen konnten keine Angaben gemacht werden. Nach dem Auftreten von Apnoen während des Schlafes hin befragt, ergab sich eine Häufigkeit zwischen 1 Apnoephase jede zweite Nacht bis hin zu 20 Apnoen pro Nacht. Die meisten Kinder, von denen Angaben über die Häufigkeit von nächtlichen Apnoen vorlagen (10 Angaben) zeigten zwischen 2 und 4 Apnoen pro Nacht. Behandlungsversuche mit Coffeincitrat oder Formoterol zeigten in 2 Fällen im akuten Fall Wirkung. Drei weitere Kinder erhielten bei Bedarf Sauerstoff, außerdem sind 5 der Kinder, die Apnoen zeigten, mit einem Tracheostoma versorgt.

### 3.6.6 Puberät und sexuelle Entwicklung

Über den Verlauf der Pubertät können aufgrund der geringen Datenlage kaum Angaben gemacht werden. Interessant erscheint jedoch die Beobachtung, dass bei zwei Mädchen eine deutlich zu frühe Pubertätsentwicklung beschrieben wurde (6 Jahre bzw. 2 Jahre). Ebenso wichtig erscheint, dass bei den männlichen Teilnehmern in 8 von 10 Fällen ein Maldescensustestis (Hodenhochstand) beobachtet wurde, ein Kind zeigte ein hypoplastisches männliches Genitale.

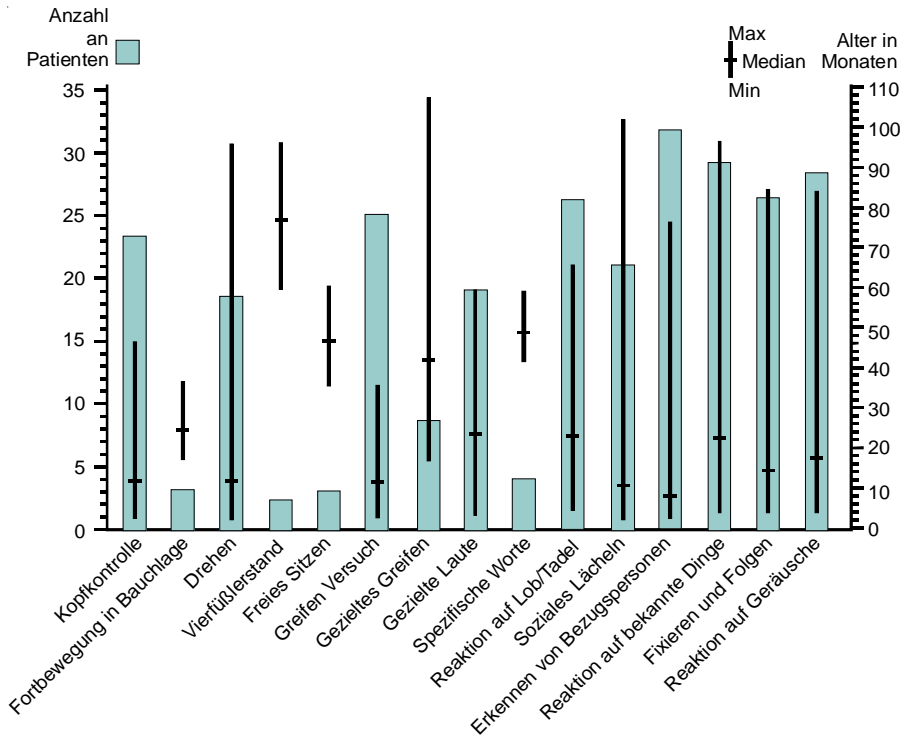
### 3.7 Entwicklung

Die motorische und kognitive Entwicklung von Kindern mit PCH 2 ist stark eingeschränkt. So erreichen nur die wenigsten Kinder Meilensteine der kindlichen Entwicklung wie beispielsweise das freie Sitzen. Die Kontrolle willkürlicher Bewegungen ist stark beeinträchtigt. Allerdings gibt es auch innerhalb der Gruppe der Kinder mit derselben, PCH 2 typischen, Mutation teilweise gravierende Unterschiede, was den Grad der kognitiven und motorischen Entwicklung angeht.

Tabelle 5 zeigt alle erfragten Fähigkeiten mit der Angabe der Anzahl der Kinder und des medianen Alters, in dem ein Meilenstein erreicht wurde.

**Tabelle 5** Übersicht über die erfragten Fähigkeiten. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.

Fähigkeit	Anzahl erlernt	Median für das Alter, in dem entsprechende Fähigkeit erlernt wurde (in Monaten)	25% Quantil (in Monaten)	75% Quantil (in Monaten)
Kopfkontrolle	23/33	12	4	30
Fortbewegung in Bauchlage	3/33	24	18	36
Drehen	18/33	12	7,5	24
Vierfüßlerstand	2/32	78	60	96
Sitzen	3/33	48	36	60
Greifen Versuch	25/33	12	8	24
Greifen gezielt	8/33	42	27	57
gezielte Laute	19/33	24	12	45
Spezifische Worte	4/33	49,5	43,5	57,75
Adäquate Reaktion auf Lob/Tadel	26/33	22	10,5	42
Soziales Lächeln	24/33	11	6	36
Erkennen von Bezugspersonen	32/33	8	4	23
Reaktion auf bekannte Dinge	29/33	22	6	30
Fixieren und Folgen	26/33	14,5	6	36,25
Reaktion auf Geräusche	28/32	18	6	24



**Abbildung 6** Erlernte Fähigkeiten in Abhängigkeit von Anzahl der Kinder und Alter

### 3.7.1 Motorische Entwicklung

Nach Durchsicht der Arztbriefe ergab sich das Bild, dass eine Kopfkontrolle im Sinne der Kopfkontrolle gesunder Kinder, die auch durch Lageveränderungen hindurch konstant bleibt, bei Kindern mit PCH 2 nicht oder nur selten, eine kurzzeitige Kopfkontrolle und ein Drehen des Kopfes in eine bestimmte Richtung aber durchaus vorhanden ist. Gerade in diesem Punkt wichen die Aussagen der Eltern, was die Konstanz und die Dauer der Kopfkontrolle anging z.T. erheblich von der Meinung der untersuchenden Ärzte ab. War allerdings in einem Arztbrief vermerkt, dass eine Kopfkontrolle über, wenn auch nur einen kurzen Zeitraum vorhanden war, so wurden die Angaben der Eltern als richtig gewertet. Aus diesem Zusammenziehen der ärztlichen Angaben und denen der Eltern ergab sich, dass 23 der untersuchten 33 Kinder bis zu einem medianen Alter von 12 Monaten über eine Kopfkontrolle verfügten. In keinem Fall wurde angegeben, dass eine einmal erlernte Kopfkontrolle wieder verlernt wurde.

Als zweite grobmotorische Fähigkeit wurde die Fähigkeit zur Fortbewegung in Bauchlage erfragt, unabhängig davon, ob diese Fortbewegung durch eine Art Robben oder ein Rollen erreicht wurde. Aus den von den Eltern gemachten Angaben und den Ergebnissen der Durchsicht der ärztlichen Angaben ergab sich, dass insgesamt lediglich 3 Kinder im Alter von 1,5-3 Jahren diese Art der Fortbewegung erlernten und sie im weiteren Verlauf auch nicht wieder verlernten.

Das Drehen von Bauch- in Rückenlage oder umgekehrt erlernten insgesamt 18 der 33 Kinder. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des ersten Drehens betrug hierbei 12 Monate. Zwischen einem Alter von 2 und 8 Jahren hörten allerdings 5 Kinder wieder auf sich zu drehen.

Im Vierfüßlerstand stehen konnten insgesamt 2 Kinder, eines bereits mit 5 Jahren, ein anderes im Alter von 8 Jahren, dieses zweite verlernte die Fähigkeit allerdings im Alter von 8,5 Jahren wieder.

2 Kinder erlernten ein freies Sitzen im Zwischenfersensitz. Das eine Kind konnte dies ab einem Alter von 5 Jahren (im gleichen Alter ging dasselbe Kind auch in den Vierfüßlerstand), in dem anderen Fall lagen keine Altersangaben vor. Ein drittes Kind konnte ab einem Alter von 3 Jahren frei im Schneidersitz sitzen, verlernte dies allerdings mit 8,5 Jahren wieder. In allen 3 Fällen konnte dies anhand der Arztbriefe bestätigt werden.

Für die feinmotorische Entwicklung wurde zwischen dem Versuch, wiederholt nach angebotenen Dingen zu greifen, und dem gezielten Greifen unterschieden. Es ergab sich, dass 25 Kinder durchaus versuchten, ihre Bewegungen auf ein ihnen angebotenes Objekt zu fokussieren, ihnen ein gezieltes Greifen aufgrund der mit ihrer Grunderkrankung einhergehenden Bewegungsstörung allerdings nicht immer möglich ist. So beschrieben die Eltern der genannten 25 Kinder, dass, wenn zum Beispiel ein interessantes Spielzeug in Reich- und Sichtweite gehalten wird, sich die Bewegungen der Extremitäten zunehmend in die Richtung dieses Spielzeuges eingrenzten. Ein sicheres Erreichen im Sinne eines gezielten Greifens und Festhaltens der angebotenen Objekte gelang allerdings nur 8 der Kinder. Der Versuch nach angebotenen Objekten zu greifen war ab einem medianen Alter von 12 Monaten zu beobach-



ten. In den 8 Fällen, in denen ein gezieltes Greifen möglich war, war es das ab einem medianen Alter von 3,5 Jahren (75%-Quantil: 57 Monate; 25%-Quantil: 27 Monate). In 2 Fällen gaben die Eltern an, dass ihre Kinder, die jeweils lediglich den Versuch nach angebotenen Dingen zu greifen gezeigt hatten, dies ab einem Alter von 6,5 bzw. 8 Jahren nicht mehr taten.

### **3.7.2 Sprache und Verständnis**

19 Kinder benutzten Laute gezielt und wiederholt um Zu- bzw. Abneigung auszudrücken. In einem Fall konnten über den zeitlichen Verlauf keine Angaben mehr gemacht werden, aus den anderen 18 Fällen ergibt sich ein medianes Alter von 24 Monaten (75%-Quantil: 45; 25%-Quantil: 12), ab welchem ein gezieltes Lautieren möglich war. In den meisten Fällen wurde beschrieben, dass Freude bzw. Wohlbefinden von Unwohlsein unterschieden werden könne. In 3 Fällen waren laut Eltern auch differenziertere Lautäußerungen vorhanden, so hatte ein Kind verschiedene Laute, mit denen es auf unterschiedliche Bezugspersonen reagiert oder mit denen es Hunger und Durst äußert. Außerdem zeigte ein weiteres Kind wiederholbar eine Zustimmung bzw. eine Abneigung über Gesten, begleitet von Lauten an. Ein Kind stellte das Lautieren mit dem Beginn von Krampfanfällen im Alter von 9 Jahren komplett ein.

Auf die Frage nach der Benutzung spezifischer Wörter wie zum Beispiel „ja“ oder „nein“ um Zustimmung bzw. Abneigung auszudrücken, gaben die Eltern von 4 Kindern an, dass ihre Kinder dies zwischen einem Alter von 3,5 und 5 Jahren erlernt hätten. Hierbei wurden meist Worte für Bezugspersonen wie beispielsweise „Mama“ oder Wörter der Zustimmung/Abneigung wie „ja/nein“ angegeben. Eine Bestätigung hierfür konnte in Arztbriefen allerdings nicht gefunden werden.

Die letzte Frage im Bereich Sprache und Verständnis lautete, ob die Eltern das Gefühl haben, dass ihre Kinder auf Aufforderungen, Lob oder Tadel von Seite der Bezugspersonen adäquat reagieren. Dies war in 26 Fällen und ab einem medianen Alter von 22 Monaten (75%-Quantil: 42; 25%-Quantil: 10,5) der Fall. Hierbei reagierten die meisten Kinder eher auf Lob mit Äußerungen von Freude wie z.B. einem Lächeln. In einem Fall wurde auch eine entsprechende Reaktion auf einfache Aufforderungen wie beispielsweise „mach den Mund auf“ beschrieben.

### 3.7.3 Kognitive Fähigkeiten

Ein soziales Lächeln im Sinne von Zurücklächeln als Reaktion auf Ang gelächelt werden zeigten 24 Kinder (medianes Alter: 11 Monate). In einem Fall trat dieses ab einem Alter von 13,5 Jahren nicht mehr auf.

Insgesamt 32 Kinder erkannten Personen, die vertraut waren, wie z.B. die Eltern, und reagierten anders auf sie als auf ihnen fremde Personen. Für den Beginn des Unterscheidens zwischen bekannten und unbekannt-ten Personen ergab sich ein medianes Alter von 8 Monaten. Hierbei gaben die Eltern in 11 Fällen an, dass die Kinder ihnen vertraute Perso-nen insbesondere am Umgang mit ihnen oder an der Stimme erkennen, in den übrigen Fällen wurde eher ein visuelles Erkennen beschrieben. Eine Reaktion auf bekannte Dinge zeigten 29 Kinder (medianes Alter: 22 Monate).

Das Fixieren von (interessanten, kontrastreichen) Dingen und das Ver-folgen dieser Gegenstände, wenn sich diese bewegten war 26 Kindern ab einem medianen Alter von 14,5 Monaten möglich. Wobei hier nach Durchsicht der Arztbriefe ergänzt werden muss, dass sich die Gegen-stände nicht zu schnell bewegen durften und sowohl das Fixieren als auch das Verfolgen meist nur über kurze Zeitintervalle reproduzierbar gezeigt wurde. In einem Fall zeigte ein Kind ab einem Alter von 6 Jahren keine Blickfolgebewegungen mehr.

Eine Kopfwendung in Richtung einer Geräuschquelle zeigten 28 Kinder ab einem medianen Alter von 18 Monaten.

Obwohl die Angaben in der vorliegenden Studie von den Eltern der be-troffenen Kindern stammen und dementsprechend einem subjektiven Einfluss unterliegen, konnten sie doch zu einem großen Teil anhand von Arztbriefen verifiziert werden. Somit liegt eine Betrachtung von 2 Seiten vor, die deutlich zeigt, dass Kinder mit PCH 2 unter bestimmten Voraus-setzungen gewisse motorische und kognitive Entwicklungsschritte, wenn auch deutlich verzögert, erreichen können. Voraussetzungen hierfür sind neben einer umfassenden Förderung, sowohl von professioneller als auch privater Seite aus, auch die möglichst optimale Einstellung von Begleitsymptomen, wie der Epilepsie, den dystonen Attacken, eventuell vorhandenen Schmerzen aufgrund von Reflux, Kontrakturen, etc.



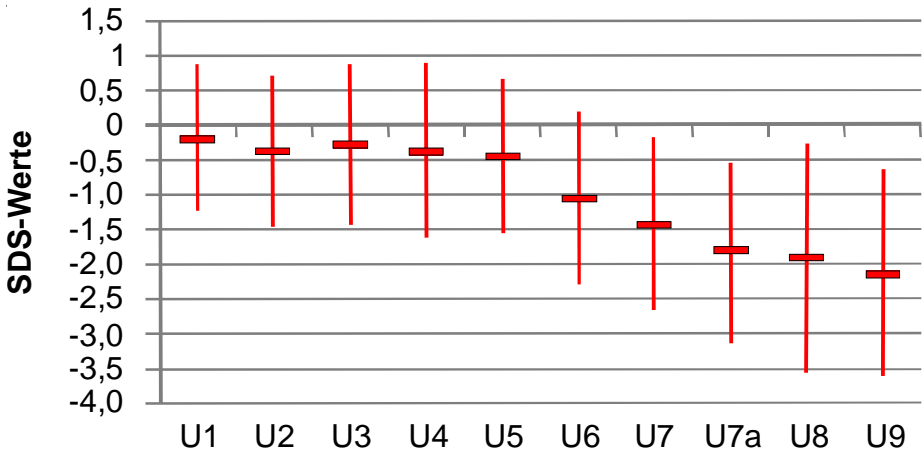
### 3.8 Wachstum

Abgefragt wurden die Körperlänge, das Körpergewicht und der Kopfumfang zu den 10 Vorsorgeuntersuchungen (U1-U9) im Kindesalter.

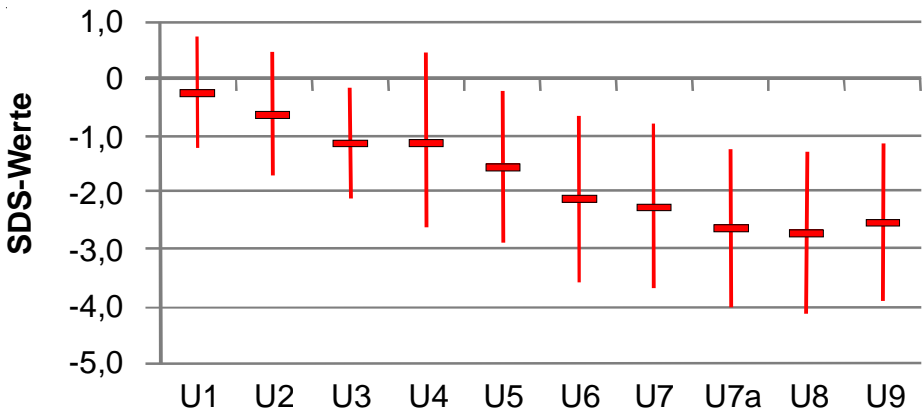
Betrachtet wurden in allen Fällen die SDS-Werte, d.h. ein Wert, der die Beziehung von gefundenen Werten in einer Gruppe zur Norm beschreibt, d.h. ob sie im Schnitt der Norm entsprechen oder darunter/darüber liegen (siehe Abbildungen 7-10). Erklärung SDS siehe Abkürzungsverzeichnis.

Insgesamt zeigt sich, dass die SDS-Werte für alle erhobenen Daten (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang) am Anfang im Normalbereich lagen, jedoch im Verlauf nach unten abwichen, d.h. Länge, Gewicht und Kopfumfang entwickelten sich deutlich unterdurchschnittlich bei den Kindern, insbesondere der Kopfumfang wies ein besonders eingeschränktes Wachstum auf und fiel bis zum Alter von 2 Jahren auf - 5,5 SDS ab, stabilisierte sich dann aber in diesem Bereich. Auch beim Körpergewicht und der Körperlänge fielen die mittleren SDS-Werte aus dem Normalbereich in einen pathologischen Bereich ab, der jedoch nicht so weit vom Normalen abweicht wie der Kopfumfang. Eine Ausnahme bil-

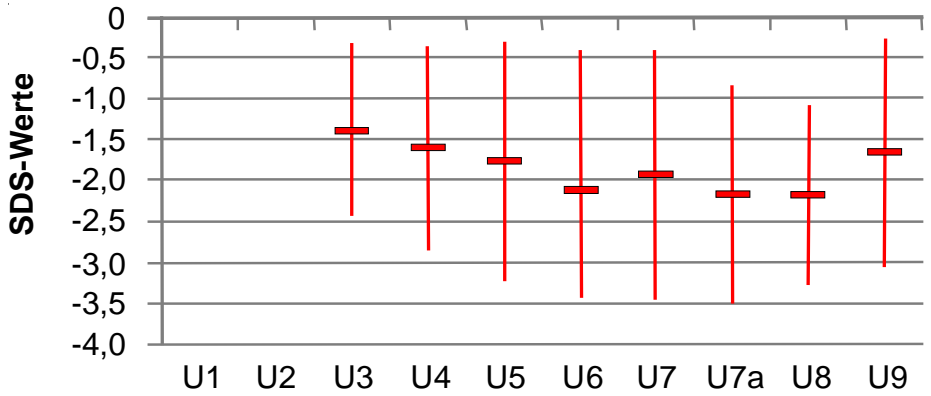
det der BMI (bodymassindex, d.h. ein Maß für das Verhältnis von Länge zu Gewicht), er fiel erst bis auf -2 SDS ab, erholte sich dann zur U9 wieder auf -1,5 SDS. Dies bedeutet, dass die Kinder nicht zunehmend dystroph, bzw. unterernährter wurden, sondern im Gewicht eher zur Körperlänge passten. Dies wirft ein positives Licht auf die Ernährungssituation im Verlauf



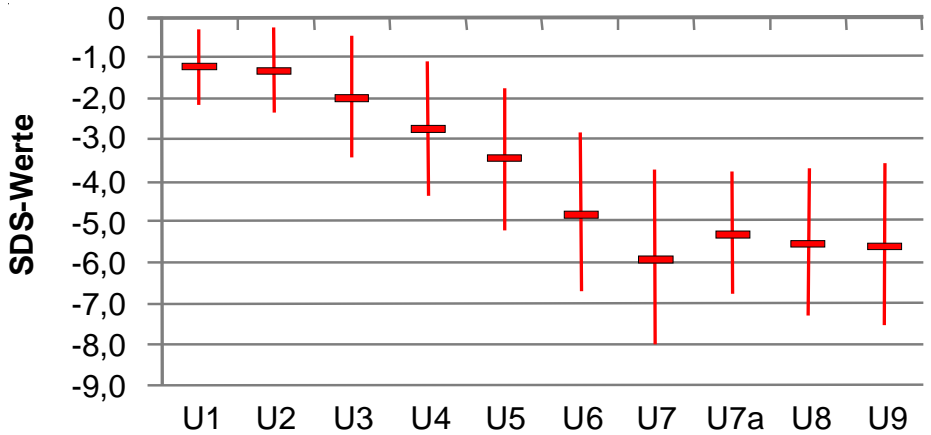
**Abbildung 7** SDS-Werte +/- Standardabweichung für die Körperlänge zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9



**Abbildung 8** SDS-Werte +/- Standardabweichung für das Körpergewicht zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9



**Abbildung 9** SDS-Werte +/- Standardabweichung für den BMI zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9



**Abbildung 10** SDS-Werte +/- Standardabweichung für den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

### 3.9 (Dauer-)Medikation und Operationen

Eine Dauermedikation hatten 29 Kinder mit mindestens einem Medikament (Durchschnitt 4 Medikamente pro Tag).

#### Art der Dauermedikation:

- Antiepileptikum (25 von 29) bzw. Kombination verschiedener Antiepileptika (14 von 25)
- Protonenpumpenhemmer(17 von 29)
- abführende Medikamente (12 von 29)
- Beruhigungsmittel (9 von 29)
- Muskelrelaxantien (2 von 29)
- Melatonin (4 von 29)

Tabelle 6 zeigt die durchgeführten Operationen auf und das durchschnittliche Alter, in dem diese durchgeführt wurden

**Tabelle 6** durchgeführte Operationen

Art der Operation	Anzahl der Kinder, die operiert wurden	Durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Operation (Angabe des Mittelwertes sowie des minimalen und maximalen Alters)
Funduplicatio	12	5,8 Jahre (min. 9 Monate; max. 19,1 Jahre)
Anlage eines Tracheostomas	5	7 Jahre (min. 15 Monate; max. 14,5 Jahre)
Anlage einer PEG-Sonde	21	3,8 Jahre (min. 6 Monate; max. 14 Jahre)
Tonsillektomie	3	3,5 Jahre (min. 2,8 Jahre;max. 4,7 Jahre)
Orthopädische Operation	2	min. 7,6 Jahre; max. 14 Jahre
Sonstige Operation	30	

## 3.10 Sozialpädiatrische Aspekte und Pflege

### 3.10.1 Behindertenausweis/Pflegestufe

29 der 33 Kinder hatten einen Behindertenausweis, ausgestellt in einem Alter zwischen 0 und 5 Jahren (Mittelwert: 13,7 Monate). In 28 Fällen bestätigte dieser eine 100%-ige Behinderung, in einem Fall nur eine 90%-ige. 31 Kinder verfügten über eine Pflegestufe.

**Tabelle 7** Einteilung in Pflegestufen; n=31

Pflegestufe	Anzahl der Kinder mit der entsprechenden Pflegestufe, als höchste Pflegestufe	Alter, in dem die Einteilung in die entsprechende Pflegestufe erfolgte (Mittelwert)	Jüngstes Kind, das die Entsprechende Pflegestufe bekommen hat (Alter in Mon.)	Ältestes Kind, das die entsprechende Pflegestufe bekommen hat (Alter in Mon.)
1	2	11 Monate	9	12
2	5	28 Monate	12	60
3	23	29 Monate	2	84

### 3.10.2 Kindergarten und Schule

Die Aufnahme in den Kindergarten erfolgte mit durchschnittlich 3 Jahren und 4 Monaten. Das jüngste Kind kam mit 2 Jahren in den Kindergarten, das älteste mit 5 Jahren und einem Monat. Von den 14 Kindern, die nicht in einem Kindergarten waren, waren 9 jünger als 3 Jahre (beziehungsweise verstorben bevor sie 3 Jahre alt waren).

Der Mittelwert für das Alter der Einschulung betrug 6 Jahre und 3 Monate. Das jüngste Kind war bei seiner Einschulung 5 Jahre alt, das älteste 7,5 Jahre. Von den 17 Kindern, die (noch) keine Schule besuchten, war das älteste zum Zeitpunkt der Datenerhebung 7 Jahre und 3 Monate alt, alle anderen waren jünger bzw. in einem jüngeren Alter verstorben.

**Tabelle 8** Art der besuchten Kindergärten/Schulen und jeweilige Anzahl der Kinder

	Art der Einrichtung	Anzahl der Kinder
Kindergarten		19/33
	Regelkindergarten mit Begleitung*	1/19
	Integrativer Kindergarten	10/19
	Spezieller Kindergarten ohne Begleitung* (z.B. KiGa für körperlich und geistig behinderte Kinder)	6/19
	Spezieller Kindergarten mit Begleitung*	2/19
Schule		16/33
	Regelschule mit Begleitung*	1/16
	Förderschule ohne Begleitung*	11/16
	Förderschule mit Begleitung*	4/16

\* unter Begleitung wird eine Fachperson verstanden, die sich ausschließlich um das betreffende Kind kümmert

### 3.10.3 Hilfsmittelversorgung und supportive Therapien

Die Kinder hatten im Mittel sechs Hilfsmittel (Min. 0; Max. 14), diese werden in Tabelle 9 genauer aufgeführt. Lediglich ein Kind hatte keine Hilfsmittel.

**Tabelle 9** Hilfsmittelversorgung; n=33

Art des Hilfsmittels	Anzahl der Kinder, die erfragtes Hilfsmittel haben
Fußorthesen	17
Abduktionsschiene	4
Ganzkörperlagerungsschiene	3
Angepasste Sitzschale	26
Stehständer	20
Rollstuhl	30
Lifter	6

In 22 Fällen verfügten die Familien abgesehen von den oben angegebenen Hilfsmittel über zusätzliche Hilfsmittel, darunter speziell angefertigte Autositze, Kommunikationssysteme, spezielle Vorrichtungen an Badewanne oder Dusche, Pulsoxymeter, Absaug- und Inhaliergeräte sowie Korsetts.

Acht Kinder zeigten Probleme bei der Akzeptanz der Hilfsmittel. Sitzen im Rollstuhl bzw. den speziell angefertigten Sitzschalen mit Ansnallsystem bereitete insbesondere den jüngeren Kindern (5 der 8 Kinder sind 5 Jahre oder jünger) Schwierigkeiten.

**Therapien:** Alle 33 Kinder erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. im Falle der verstorbenen Kinder bis zu ihrem Tod Krankengymnastik, 15 Kinder wurden ergotherapeutisch behandelt und 14 Kinder durch eine/n Logopäden/in. Außer diesen erfragten Therapien bekamen insgesamt 18 Kinder noch weitere Therapien, hierunter Sehfrühförderung, Atemtherapie und Reittherapie.



### 3.10.4 Familiäres Umfeld und Inanspruchnahme von Unterstützung

Im Durchschnitt lebten 2 Kinder - unter Einberechnung der erkrankten Kinder - in einem Haushalt.

Hilfe wurde mit einem durchschnittlichen Alter von 2,5 Jahren erstmalig in Anspruch genommen. Wöchentlich wurden die Eltern, die Hilfe in der Betreuung ihrer Kinder in Anspruch nahmen, für 53 Stunden (Minimum: 2 Stunden; Maximum: 168 Stunden) unterstützt. Die Zeit, die ein Kind in Schule bzw. Kindergarten verbringt, zählte hierzu nicht, es sei denn, das Kind wird von einer Pflegekraft bzw. Fachperson von zu Hause aus begleitet. Tabelle 10 zeigt auf, welche Hilfen in Anspruch genommen wurden.

**Tabelle 10** Unterstützung bei der Versorgung der Kinder

alleinerziehend		4/33
Eltern, die (professionelle) Hilfe in Anspruch nehmen		27/33
	Pflegeheim	5
	Verwandte	9
	(Kinder-Pflegedienst)	13
	Kinderhospizdienst/Verhinderungspflege/private Hilfen	13
	Kinderhospiz/ privates Pflegeheim in den Ferien	14

### 3.10.5 Ernährung

Von 21 Kindern wurde berichtet, dass sie mit PEG versorgt werden mussten. Sieben erhielten dabei aber eine überwiegend orale Ernährung, sechs wurden überwiegend, acht ganz sondiert.

**Essen vom Löffel:** 28 Kinder konnten dies ab einem Alter von 7 Monaten (Min. 3 Monate; Max. 42 Monate). Die 5 Kinder, die nicht mit einem Löffel gefüttert wurden, wurden in 4 Fällen durch eine PEG-Sonde ernährt, in einem Fall wurde das Kind bis zu seinem Tod im Alter von 9

Monaten mit der Flasche ernährt. 10 der Kinder, die vom Löffel essen konnten, wurden ausschließlich oder überwiegend über eine PEG-Sonde ernährt.

**Anzahl an Mahlzeiten:** Die Kinder wurden durchschnittlich alle 3 Stunden gefüttert, dies entspricht 8 Mahlzeiten in 24 Stunden. 10 Kinder erhielten nächtliche Mahlzeiten, hiervon erhielten 5 Kinder ihre nächtliche Mahlzeit über die PEG-Sonde, bei den anderen 5 handelte es sich um Kinder, von denen das älteste 2 Jahre alt war.

Unverträglichkeiten gegen gewisse Nahrungsmittel wie beispielsweise Erdbeeren, lactosehaltige Produkte oder Lebensmittel, die viel Säure enthalten, dies insbesondere im Zusammenhang mit vermehrtem Reflux, wurden für 10 Kinder angegeben.

Flüssigkeiten konnten 15 Kinder aus einem (Spezial-)Becher, wie z.B. einem F.O.T.T.-Becher® oder einem weichen Becher mit einem breiten oberen Rand, trinken. Erlernt wurde dies in einem mittleren Alter von 28 Monaten. 5 dieser Kinder erhielten trotzdem einen Großteil der täglichen Flüssigkeitszufuhr über eine PEG-Sonde. Von den 18 Kindern, die nicht aus einem Becher/Glas trinken konnten, erhielten 13 ihre Flüssigkeit ebenfalls über eine PEG-Sonde. In den übrigen 5 Fällen konnten die Kinder die benötigte Trinkmenge entweder über einen Sauger selbst aufnehmen oder sie bekamen sie mittels einer Spritze in die Wangentasche gespritzt. Insgesamt berichteten 7 Eltern, deren Kinder ihre Flüssigkeit nicht über eine PEG-Sonde erhielten, dass ihren Kindern die Aufnahme der Flüssigkeit und der Vorgang des Schluckens beim Verwenden von angedickten Getränken, leichter fiel.

### 3.10.6 Nächtliche Überwachung

Eine nächtliche Überwachung der Vitalfunktionen mittels eines Pulsoxymeters erfolgte bei 13 Kindern. Von diesen 13 Kindern zeigten 6 regelmäßige Bradypnoen mit einer Atemfrequenz von minimal 5 Atemzügen pro Minute im Schlaf. Die Atemfrequenz lag zwischen 10 und 22 Atemzügen pro Minute (Mittelwert: 16,3 Atemzüge pro Minute; Std.-Abw.: 5,3). In 9 Fällen zeigten die Geräte regelmäßig Apnoen an, diese traten zwischen 1 bis 11 Mal pro Nacht auf. Die Herzfrequenz lag zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute (Mittelwert: 69,4 Schläge pro Minute; Std.-Abw.: 13,5).

### 3.10.7 Atmung und Tracheostoma

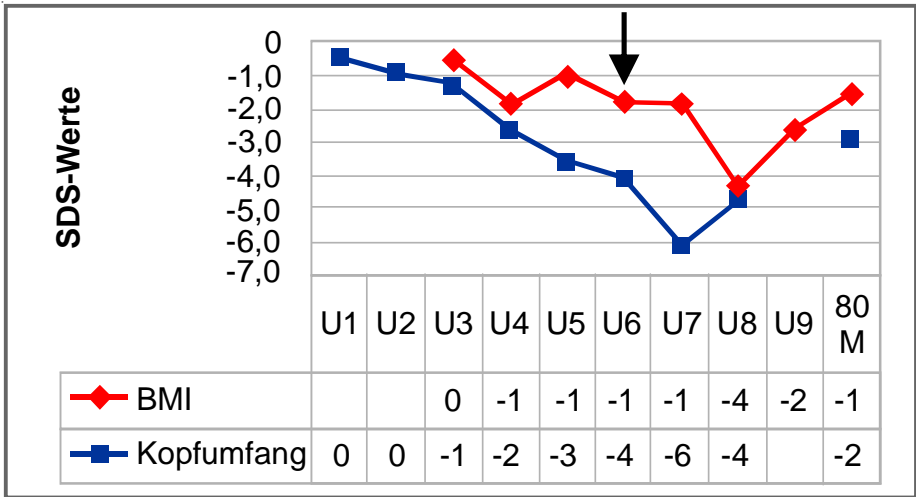
Wie oben aufgeführt hatten 5 Kinder ein Tracheostoma, über das sie jedoch nur bedarfsweise beatmet wurden. Sauerstoffgaben waren bei 6 Kindern regelmäßig notwendig, bei 4 Kindern bei Bedarf (beispielsweise bei Sättigungsabfällen oder respiratorischen Infekten). Mit 17 Kindern wurde regelmäßig - d.h. min 1x täglich, Mittelwert: 3,6 mal pro Tag - inhaliert.

### 3.10.8 Individueller Verlauf nach PEG-Sonde

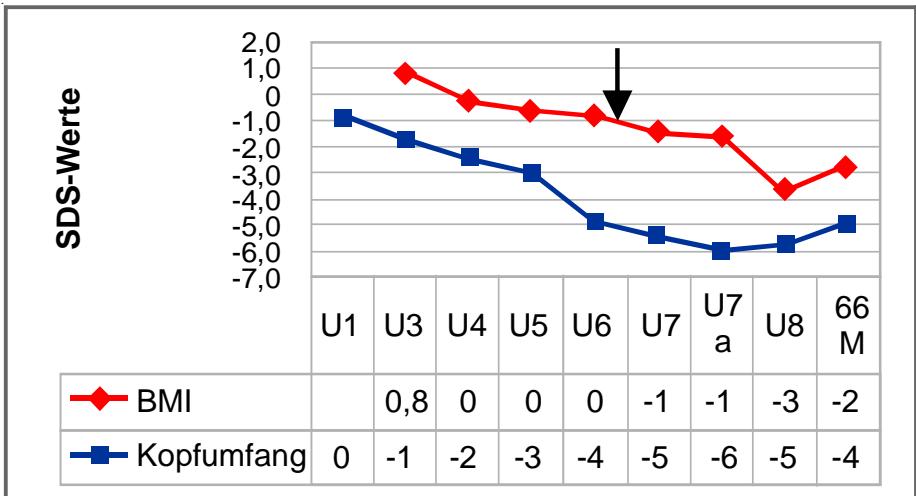
Von 4 Kindern lagen nach Anlage der PEG-Sonde im Alter zwischen 6 und 24 Monaten noch mindestens 4 Angaben zu Größe, Gewicht und Kopfumfang vor, so dass der Verlauf dieser Werte nach PEG-Anlage genauer dargestellt werden kann (siehe Tabelle 11 und Abbildung 11-14).

**Tabelle 11** Patienten, für die ein Verlauf der Wachstumsparameter nach Anlage einer PEG-Sonde gezeigt werden kann

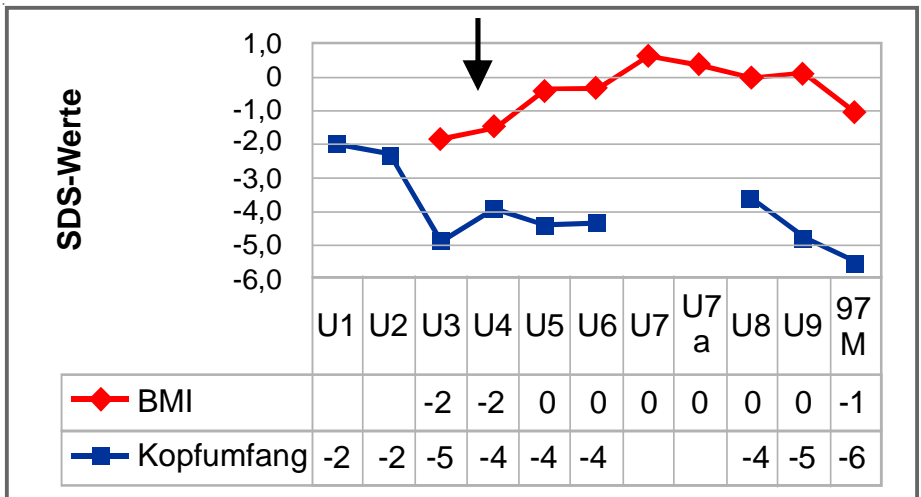
<b>Pseudonym des Kindes</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>PEG-Anlage im Alter von (Angabe in Monaten)</b>	<b>Alter in Monaten zum Zeitpunkt der letzten Messung (entspricht Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung)</b>
T02n	Weiblich	16	80
T06n	Weiblich	24	66
T22n	Weiblich	6	97
T30n	weiblich	13	82



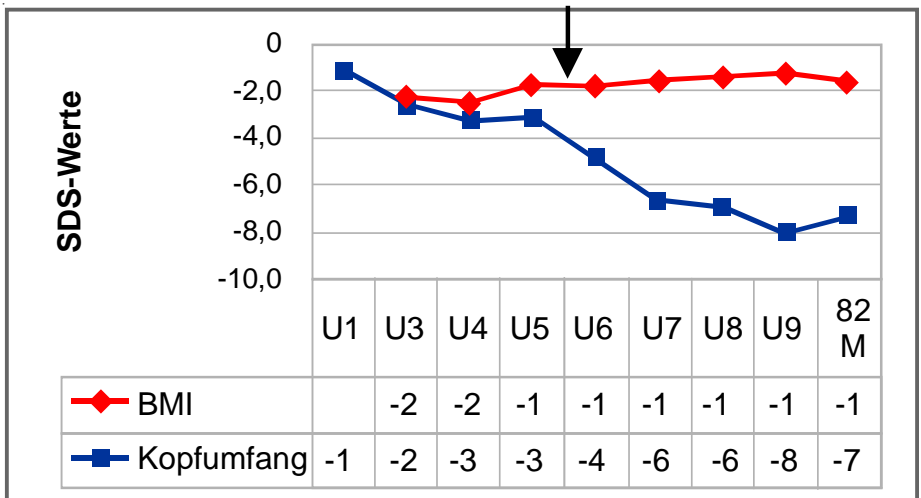
**Abbildung 11** Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T02n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).



**Abbildung 12** Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T06n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).



**Abbildung 13** 2 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T22n; PEG vorhanden ab U5 (siehe Pfeil).



**Abbildung 14** Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T30n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).

Bei den Patienten T22 und T30, die relativ früh eine PEG erhielten, war im Verlauf ein stabiler BMI zu sehen, der Kopfumfangsverlauf war dabei jedoch deutlich unterdurchschnittlich. Bei T02 und T06 nahm der BMI erst ab, um sich dann zu erholen, im Fall des ersten Kindes sehr deutlich. Interessanterweise zeigte der Kopfumfangsverlauf bei drei der vier Kinder am Ende der Beobachtungsphase ein leichtes Ansteigen.

Diese 4 Kinder unterschieden sich in ihrem Symptomenprofil nicht von dem der anderen Kinder. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Alter des Sistierens eines Symptoms und dem Alter zum Zeitpunkt der Anlage einer PEG-Sonde war in keinem Fall erkennbar.

**Tabelle 12** Symptome der ausgewählten Kinder mit liegender PEG-Sonde

	T02n	T06n	T22n	T30n
Vermehrtes Erbrechen	+	+	- (seit dem Alter von 30 Monaten)	+
Obstipation	-	-	+	+
Dystone Attacken	-	+	-	-
Vermehrte Infekte	+	+	-	- (seit dem Alter von 60 Monaten)
Krampfanfälle	+	+	+	+
Temperaturregulationsstörung	-	+	- (seit dem Alter von 72 Monaten)	-
Schlafstörung	- (seit dem Alter von 6 Monaten)	+	+	- (seit dem Alter von 60 Monaten)
Apnoen	- (seit dem Alter von 42 Monaten)	+	+	-

## 4 Diskussion

Dank der Anregung und aktiven Unterstützung der PCH Elterninitiative konnten 33 Kinder mit Pontocerebellärer Hypoplasie Typ 2 systematisch bezüglich ihres Krankheitsbildes, insbesondere auch dessen Verlauf erfasst werden. Molekulargenetisch wiesen sie alle die am häufigsten für PCH2 beschriebene homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN 54 Gen auf, man nennt diese Gruppe auch PCH2A. Damit kann man mit diesen systematischen Angaben zum Krankheitsverlauf auch beschreiben, wie variabel sich eine bestimmte Mutation im klinischen Bild ausdrückt, man nennt dies auch Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Folgende Bereiche konnten genauer charakterisiert werden:

- Lebenserwartung und die Rolle eines pränatalen Beginns
- Entwicklung körperlicher Maße
- Neurologische Symptome einschließlich der Anfallsphänomene
- Entwicklungsverlauf
- Zusätzliche Krankheitssymptome wie Ernährungs- und Schlafprobleme.

Die Lebenserwartung erwies sich als deutlich verkürzt; die meisten Patienten erreichten nicht die Pubertät, wie dies auch in der Literatur schon berichtet wurde [1]. Da in der Literatur ein Auftreten von bestimmten Symptomen wie ein Übermaß an Fruchtwasser, ein zu kleiner Kopfumfang und auffällige Bewegungsmuster schon vor der Geburt mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert wird [2;3;4;5;6], verglichen wir den Krankheitsverlauf der 10 Kinder, die diese pränatalen Symptome zeigten, mit dem der anderen. Und es fand sich kein Unterschied weder in der Lebenserwartung noch in den Körpermaßen und Krankheits-symptomen Auch der Entwicklungsverlauf war ähnlich. Man kann also daraus schließen, dass bei Kindern mit der typischen Mutation im TSEN54-Gen, ein pränataler Beginn keinen schwereren Verlauf ankündigt, dies ist sehr wichtig für die Beratung der betroffenen Familien.

Die Körpermaße der Kinder lagen meist im normalen Bereich bei Geburt. Dann zeigte sich die, in der Literatur schon als charakteristisch beschriebene, sehr unterdurchschnittliche Kopfumfangsentwicklung oder progressive Mikrozephalie [4; 7]. Auch Gewicht und Länge entwickeln sich bei der PCH2 unterdurchschnittlich, und fallen im Schnitt auf unter 2 SDS ab; im Vergleich dazu ist die Mikrozephalie noch ausgeprägter mit Werten um -5SDS.

Neurologische Symptome einschließlich der Anfallsphänomene: Fast 90% der Kinder zeigten die als typisch beschriebene choreoathetotische Bewegungsstörung, die schon im ersten Lebensmonat auffiel. Nur wenige Kinder zeigten eine vorwiegende Spastik. Ähnlich wird dies auch in der Literatur beschrieben [8].

Epileptische Anfälle waren häufig und von unterschiedlicher Form und Ausprägung. Nicht wenige Kinder zeigten ein oder mehrmals lange Anfälle oder Anfallsserien im Sinne eines epileptischen Status. Die Epilepsie war in den meisten Fällen therapieresistent, d.h. sie sprach nicht ausreichend auf Medikamente an. Bei einer Analyse der verwendeten Medikamente zeigten Phenobarbital und Topiramamat am häufigsten einen gewissen Effekt auf die Anfälle.

Die Tatsache, dass alle Kinder, die in unserer Studie keine Krampf-anfälle zeigten, 28 Monate oder jünger waren, bestätigt die Aussagen in der Literatur, dass die Wahrscheinlichkeit Krampfanfälle zu entwickeln mit zunehmendem Alter der Kinder ansteigt [4].

Dystone Attacken wurden bislang noch nicht systematisch beschrieben. Es gibt lediglich einen Fallbericht [3] mit 'dystonen Krisen', die ähnlich beschrieben wurden wie die dystonen Attacken, die die Kinder unserer Studie zeigten. Ein Drittel unserer Kinder hatten solche plötzlich auftretenden Zustände, die sehr ähnlich abliefen: eine steife, c-förmige Haltung vom Rumpf (Eltern nannten es auch 'Schiefsein') über mehrere Stunden. Den Kindern geht es dabei schlecht, sie spucken zum Teil; beendet wird die Attacke durch einen spontanen Schlaf. Bei der Hälfte hörten die Zustände im Verlauf wieder auf. Auf Medikation sprachen sie nicht wirklich an. Eine Beziehung zum Reflux war nicht klar zu belegen.

**Entwicklungsverlauf:** Die PCH2 ist gekennzeichnet durch eine schwere globale Behinderung [1;2;4; 8]. Auch in dieser Studie erlernte keines der Kinder Meilensteine wie Krabbeln, Stehen oder Gehen. Aber immerhin machten etwa zwei Drittel der Kinder Entwicklungsfortschritte, wenn auch langsam und umschrieben: sie erreichten eine gewisse Kopfkontrolle, konnten sich drehen, versuchten zu greifen, gaben über Laute Gefallen und Missfallen Ausdruck, zeigten ein Lächeln auf Kontakt, erkannten vertraute Personen und verfolgten in der Nähe mit den Augen.



Einige Wenige konnten sogar ohne Hilfe sitzen. Wichtig war auch, festzustellen, dass wenn das Kind nicht greifen konnte, es weniger an seiner geistigen Fähigkeit als an der dyskinetischen Bewegungsstörung lag.

Nur wenige Kinder verloren Funktionen wieder, die sie erlernt hatten.

Solche differenzierten Entwicklungsdaten gab es bislang zur PCH2 nicht. Sie sind nicht nur wichtig für die Beratung von Eltern, denen bislang oft gesagt wird, dass ihre Kinder keine Entwicklungsfortschritte machen werden. Sie sind auch wichtig, um die Krankheitsmechanismen bei der PCH2 besser verstehen zu können. Sie geben einen Hinweis, dass nach einer frühen Degeneration des Kleinhirns (in der späten Schwangerschaft), das Gehirn eine gewisse Erholung und Stabilisierung zeigt, die Entwicklungsfortschritte erlauben.

#### **Zusätzliche Krankheitssymptome:**

Fütter- bzw. Schluckschwierigkeiten werden in sämtlichen Publikationen als ein typisches Symptom der PCH 2 beschrieben [2;4;7]. Von einer Besserung der Fütterschwierigkeiten mit zunehmendem Alter der Kinder, wie wir sie sahen, wurde bisher in der Literatur jedoch nicht berichtet.

Bei fast allen Kindern lag die Diagnose eines gastrooesophagealen Refluxes vor oder deutliche klinische Zeichen dafür. Auch diese Beobachtung erscheint wichtig für die Beratung, d.h. man muss früh daran denken und Diagnostik und Therapie einleiten.

21 Kindern mussten mit einer PEG versorgt werden. Die Auswirkung der Versorgung über eine PEG-Sonde auf die somatischen Parameter konnte lediglich an vier ausgewählten Beispielen näher betrachtet werden, wobei sich der BMI stabilisierte. Ob sich diese Situation auch positiv auf das Kopfwachstum und die Entwicklung auswirkt, kann man aus diesen Daten jedoch nicht ableiten. Dazu sind weitere Studien notwendig. Subjektiv nannten jedoch 18 Eltern die PEG-Sonde als einen notwendigen und wichtigen Schritt, der die Ernährungssituation verbessert, Entspannung in das Zusammenleben mit den Kinder gebracht und auch einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Kinder gehabt habe.

Zu Schlafproblemen berichtet die Literatur nichts, obwohl wir sie bei fast allen Kindern als Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten fanden. Dabei wurden Apnoen (Atempausen im Schlaf) bei etwa zwei Drittel der Kinder beschrieben.

## **5 Zusammenfassung**

Zusammengefasst zeigten die Kinder mit PCH2 ein sehr schweres Krankheitsbild mit deutlich verminderter Lebenserwartung. Das Wachstum, zu Geburt normal, war im Verlauf deutlich unterdurchschnittlich, insbesondere das des Kopfes. Neurologisch stand im Vordergrund die schwere dyskinetische Bewegungsstörung. Eine Epilepsie trat nach dem 2 Lebensjahr immer auf und die Anfälle waren schwer zu therapieren. Dies traf auch für die bei einem Drittel der Kinder auftretenden dystonen Attacken zu. Ernährungsprobleme, die oft eine PEG notwendig machten, und ein gastroösophagealer Reflux, sowie schwere Schlafprobleme und häufige Infekte trugen zur Schwere der Erkrankung und zum Versorgungsaufwand bei. Trotzdem machten zwei Drittel der Kinder Entwicklungsfortschritte sowohl motorisch als auch bezüglich der geistigen Entwicklung

### **Diese Studie wurde veröffentlicht:**

Sánchez-Albisua I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014, 9:70, 1-11

## 6 Abkürzungen und Erläuterung von Fachbegriffen

**Apnoe** = Aussetzen der Atmung

**Aspirationspneumonie** = Pneumonie, die durch das Einatmen von Nahrung oder Erbrochenem entsteht

**Bradypnoen** = zu langsame Atemfrequenz

**Diabetes** = Zuckerkrankheit

**gastroösophagealer Reflux** = Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre

**Hyperexzitabilität** = Übererregbarkeit

**Hyperthermie** = Überwärmung des Körpers

**Hypothermie** = Unterkühlung des Körpers

**Mikrozephalie** = zu geringer Kopfumfang

**Muskeltonus** = Spannungszustand der Muskulatur

**muskuläre Hypertonie** = zu hoher Muskeltonus

**muskuläre Hypotonie** = zu niedriger Muskeltonus

**Myoklonie** = rasche unwillkürliche Muskelzuckungen

**Neonatalperiode** = 1.-28. Lebenstag

**Obstipation** = Verstopfung, hier definiert als spontaner Stuhlgang seltener als ein Mal pro Tag

**Pneumonie** = Lungenentzündung

**Polyhydramnion** = zu große Menge an Fruchtwasser

**Rhabdomyolyse** = Auflösung von Muskelfasern, Muskelschwund

**SDS-Werte** = Standard-Deviation-Score. Er gibt an, um ein wie vielfaches einer Standardabweichung ein individueller Wert ober- bzw. unterhalb des Medianwertes der Referenzgruppe für ein entsprechendes Alter liegt. Werte, die die 2-fache Standardabweichung überschreiten sind daher als krankhaft zu groß (größer +2) bzw. zu klein (kleiner -2) einzustufen.

**Status epilepticus** = lang anhaltender epileptischer Anfall über 20 min oder Serie von Anfällen, zwischen denen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird

**Wachstumsretardierung** = Wachstumsverzögerung/- rüchstand

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Barth P G, Blennow G, Lenard H-G, Begeer J H, van der Kley J M, Hanefeld F, Peters A C B, Valk J (1995) The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2): Compiled data from 10 pedigrees. *Neurology* 45: 311-317
- [2] Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, Gubser-Mercati D, Schmitt Mechelke T, Krägeloh-Mann I, Boltshauser E (2007) Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 11(3): 146-152
- [3] Grosso S, Mostadini R, Cioni M, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P (2002) Pontocerebellar hypoplasia type 2. Further clinical characterization and evidence of positive response of dyskinesia to levodopa. *J Neurol* 249: 596-600
- [4] Namavar Y, Barth P G, Kasher P R, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, Writzl K, Ventura K, Cheng E Y, Ferriero D M, Basel-Vanagaite L, Eggens V R, Krägeloh-Mann I, De Meirleir L, King M, Graham J M, Jr., von Moers A, Knoers N, Sztriha L, Korinthenberg R, Dobyns W B, Baas F, Poll-The B T (2011) Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 134 (Pt 1): 143-156
- [5] Albrecht S, Schneider M C, Belmont J, Armstrong D L (1993) Fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and micrencephaly. *Acta Neuropathol* 85: 394-399
- [6] Patel M S, Becker L E, Toi A, Armstrong D L, Chitayat D (2006) Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs: PCH type 5? *Am J Med Genet A* 140(6): 594-603
- [7] Budde B S, Namavar Y, Barth P G, Poll-The B T, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Weterman M A, Fluiter K, te Beek E T, Aronica E, van der Knaap M S, Hohne W, Toliat M R, Crow Y J, Steinlin M, Voit T, Roelenso F, Brussel W, Brockmann K, Kyllerman M, Boltshauser E, Hammersen G, Willemsen M, Basel-Vanagaite L, Krägeloh-Mann I, de Vries L S, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie C D, Battini R, Hennekam R C, Grillo E, Beemer F A, Stoets L M, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F (2008) tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet* 40(9): 1113-1118
- [8] Namavar Y, Barth P G, Poll-The B T, Baas F (2011) Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 6: 50

## Zusätzliche weiterführende Literatur zum gastroösophagealen Reflux:

Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, Dalväg A, Martin S, Behrens R, Koletzko S, Becker M, Drouin E, Göthberg G.(2000) Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. Am J Gastroenterol. Nov; 95(11):3101-6.

Bohmer CJ, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EC, Tuynman HA, Voskuil JH, Devillé WL, Meuwissen SG. (1997) Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: leads for diagnosis and the effect of omeprazole therapy. Am J Gastroenterol. Sep;92(9):1475-9.

Böhmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. (1998) Omeprazole: therapy of choice in intellectually disabled children. Arch Pediatr Adolesc Med. Nov;152(11):1113-8.

Claßen M, Schmidt-Choudhury A. (2019) Ernährungsprobleme und Unterernährung bei schwer neurologisch beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen. Monatsschrift für Kinderheilkunde in press

Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalväg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P.(2000) Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. J Pediatr. Dec;137(6):800-7.

# Notizen



**Universitätsklinikum  
Tübingen**



**Hilfe für  
kranke Kinder**

Die Stiftung in der Uni-Kinderklinik Tübingen