

**Natürlicher Verlauf der
Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Frölich, Saskia

2014

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. I. Krägeloh-Mann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. F. Poets

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Liste der verwendeten Abkürzungen	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Über die Studie	9
1.2 Anatomische Grundlagen.....	10
1.2.1 Das Cerebellum	10
1.2.2 Der Pons.....	11
1.3 Pontocerebelläre Hypoplasie	11
1.3.1 Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2	12
1.3.1.1 Geschichtlicher Hintergrund	12
1.3.1.2 Genetik	12
1.3.1.3 Diagnostik.....	13
1.3.1.4 Klinik.....	14
1.3.1.5 Entwicklung	15
1.3.1.6 Therapie	16
1.3.1.7 Prognose	16
1.3.2 Formen der Pontocerebellären Hypoplasie außerhalb der PCH 2....	16
1.4 Normale Entwicklung eines Kindes	22
1.4.1 Somatische Entwicklung.....	23
1.4.2 Motorische Entwicklung	24
1.4.3 Kognitive Entwicklung.....	26
1.5 Fragestellung und Ziele der Studie	27
2. Material und Methoden.....	28
2.1 Patientenauswahl.....	28

2.2 Studienaufbau	30
2.3 Instrumente	32
2.3.1 Fragebogen	32
2.3.1.2 Definitionen von im Fragebogen erhobenen Angaben.....	32
2.3.2 Arztbriefe und molekulargenetische Befunde	36
2.3.3 MRT-Bilder.....	36
2.3.4 Molekulargenetische Befunde.....	36
2.3.5 Berechnung der SDS-Werte	37
2.4 Studienpopulation	37
2.4.1 Gesamtpopulation.....	37
2.4.2 Herkunft der Gesamtpopulation	37
2.4.3 Geschwisterkinder	39
2.4.4 Unterscheidung pränatal auffälliger Kinder von pränatal unauffälligen Kindern	39
2.5 Statistik.....	39
3. Ergebnisse	40
3.1 Schwangerschaftsverlauf	40
3.1.1 Ultraschalluntersuchung des Gehirns in der Schwangerschaft.....	41
3.2 Geburt.....	41
3.3 Symptome in der Neonatalperiode.....	43
3.4 Überleben.....	44
3.5 Erste Anzeichen für eine schwerwiegende Entwicklungsstörung.....	47
3.6 Symptome nach der Neonatalperiode.....	47
3.6.1 Verdauung	48
3.6.1.1 Fütter Schwierigkeiten.....	48
3.6.1.2 Vermehrtes Erbrechen und Reflux	50

3.6.1.3 Obstipation	51
3.6.2 dyskinetische Bewegungsstörung und Krampfanfälle	52
3.6.2.1 ausfahrende/ choreatische Bewegungen.....	52
3.6.2.2 Dystone Attacken	52
3.6.2.3 Epileptische Anfälle	54
3.6.2.4 Auftreten eines Status epilepticus	58
3.6.3 Infekte und Temperaturregulationsstörung	58
3.6.3.1. vermehrte Infekte.....	58
3.6.3.2 Temperaturregulationsstörung.....	59
3.6.4 Schlafstörungen	59
3.6.4.1 Einschlafstörung	59
3.6.4.2 Durchschlafstörung.....	60
3.6.5 Apnoen	61
3.6.6 Puberät und sexuelle Entwicklung	61
3.6.7 Krankenhausaufenthalte abgesehen von Operationen, Diagnosestellung und routinemäßigen Untersuchungen	62
3.7 Diagnosestellung.....	62
3.8 Entwicklung	64
3.8.1 Motorische Entwicklung	65
3.8.2 Sprache und Verständnis.....	67
3.8.3 Kognitive Fähigkeiten.....	68
3.9 Somatische Daten.....	69
3.10 Medikation.....	75
3.11 Operationen	75
3.12 Sozialpädiatrische Aspekte	76
3.12.1 Behindertenausweis/Pflegestufe.....	76

3.12.2 Kindergarten und Schule	77
3.12.3 Hilfsmittelversorgung und supportive Therapien	78
3.12.4 Familiäres Umfeld und Inanspruchnahme von Unterstützung	79
3.13 Pflege	80
3.13.1 Ernährung	80
3.13.2 Nächtliche Überwachung	81
3.13.3 Atmung	81
3.14 Unterscheidung pränatal auffälliger und pränatal nicht auffälliger Kinder	82
3.14.1 Geburt.....	82
3.14.2 Neonatalperiode.....	84
3.14.3 Überleben	85
3.14.4 Symptome nach der Neonatalperiode.....	88
3.14.5 Entwicklung.....	89
3.14.6 Somatische Daten.....	92
3.15 Individueller Verlauf ausgewählter Kinder nach Anlage einer PEG- Sonde.....	96
4. Diskussion	100
4.1 Gesamtkollektiv.....	101
4.2 Unterscheidung pränatal auffälliger und pränatal unauffälliger Kinder	113
5. Beantwortung der Fragen.....	117
6. Fazit.....	120
7. Zusammenfassung	121
8. Literaturverzeichnis	123
9. Abbildungsverzeichnis.....	131
10. Tabellenverzeichnis.....	133

11. Anhang	136
11.1 Anschreiben an die Eltern und Einverständniserklärung	136
11.2 Erklärung über die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht	140
11.3 Anforderung von Arztbriefen und MRT-Bildern bei den Kliniken	141
11.4 Fragebogen	143

Liste der verwendeten Abkürzungen

BMI = Body-Mass-Index

F.O.T.T. = Facio-Orale-Trakt-Therapie

MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie

PCH = Pontocerebelläre Hypoplasie

PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie

SDS = Standard-Deviation-Score

U1-U9 = Kindervorsorgeuntersuchungen 1-9

1. Einleitung

1.1 Über die Studie

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, um Erfahrungen auszutauschen und sich gegenseitig zu helfen. Bereits zum zweiten Mal fand im Oktober 2011 ein von dieser Elterngruppe organisiertes Expertentreffen statt, zu dem Eltern betroffener Kinder und führende deutsche und internationale Forscher auf dem Gebiet der Pontocerebelläre Hypoplasie eingeladen waren. Im Rahmen dieses Treffens äußerten die Eltern die Anregung, eine Studie über die Erkrankung ihrer Kinder mit einem Hauptaugenmerk auf den natürlichen Verlauf, in Hinblick auf Wachstum, Entwicklung und Versorgung, durchzuführen. Auslöser war die Diskussion, dass standardisierte Daten zum Verlauf der Erkrankung, zu den hauptsächlichen medizinischen Problemen und ihrem ‚management‘ fehlen. 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. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich pränatal auffällige Kinder von pränatal nicht auffälligen Kindern im Hinblick auf Wachstum, Entwicklung, Symptome und Verlauf der Erkrankung unterscheiden.

1.2 Anatomische Grundlagen

1.2.1 Das Cerebellum

Die Hauptfunktionen des in der hinteren Schädelgrube gelegenen Cerebellums sind die Steuerung, Koordination und Feinabstimmung sowie das Erlernen von Bewegungsabläufen. Hierzu zählen die Stützmotorik von Haltung und Bewegung, die Zielmotorik und die Blickmotorik. Zusammen mit dem Pons und der Medulla oblongata bildet das Cerebellum das Rhombencephalon. Pons und Cerebellum werden zum Metencephalon zusammengefasst. Das Cerebellum wird entsprechend seiner Aufgaben funktionell in drei Teile aufgeteilt, das Vestibulocerebellum, das Spinocerebellum und das Pontocerebellum. Das Vestibulocerebellum besteht anatomisch gesehen hauptsächlich aus dem Lobus flocculonodularis, seine Hauptafferenzen erhält es aus dem Vestibularapparat des Innenohrs und bekommt somit Informationen über Körperlage und Gleichgewicht. Seine Efferenzen gehen zu den okulomotorischen Zentren der Formatio reticularis, teilweise direkt zu den Augenmuskelkernen und zu den Vestibulariskernen. Hieraus ergeben sich die Hauptfunktionen des Vestibulocerebellums: die Blickmotorik und die Stabilisierung von Stand und Gang. Das Spinocerebellum besteht im Wesentlichen aus der Vermis und der paravermalen Zone und erhält seine Afferenzen hauptsächlich aus dem Rückenmark, wodurch es Informationen über die Stellung von Rumpf und Extremitäten und den Muskeltonus erhält. Seine Efferenzen sendet das Spinocerebellum zum Nucleus ruber und zur Formatio reticularis, welche wiederum zurück ins Rückenmark projizieren, wodurch das Spinocerebellum den Muskeltonus und die Bewegungen der proximalen Extremitäten beeinflusst. Die beiden Hemisphären des Cerebellums bilden das Pontocerebellum, welches über den Pons in funktionell enger Beziehung mit dem Großhirn steht, wodurch es seiner Hauptaufgabe, der motorischen Koordination und dem Erlernen und Feinabstimmen willkürlicher Zielbewegungen, nachkommen kann. Das Pontocerebellum erhält seine Afferenzen aus dem Pons und den Oliven, efferente Projektionen des Pontocerebellums gehen vor allem zum Nucleus ruber und zum Thalamus.

Über den Thalamus hat das Kleinhirn u.a. sehr umfangreiche axonale Verbindungen zum Großhirn, insbesondere zum Frontalhirn [53].

1.2.2 Der Pons

Der Pons bildet zusammen mit der Medulla oblongata und dem Mesencephalon den Hirnstamm. Die quer verlaufenden Fasern des Pons sind gegenüber der Medulla oblongata durch den Sulcus bulbopontinus abgegrenzt und reichen bis zu den Crurae cerebri des Mesencephalons. Der Pons selbst gilt als Durchgangsstation für die Nervenfasern des Zentralen Nervensystems. Außerdem enthält er die Nuclei pontis, welche ihre Afferenzen über den Tractus corticopontinus aus allen Großhirnlappen, insbesondere aber dem Frontallappen erhalten. Die Efferenzen bilden den mittleren Kleinhirnstiel und enden in der kontralateralen Kleinhirnhemisphäre, wodurch sich auch die Hauptfunktion des Pons ergibt: die Weitergabe der über die Afferenzen aus dem Großhirn erhaltenen Bewegungsimpulse an das Cerebellum zur weiteren Feinabstimmung [54].

1.3 Pontocerebelläre Hypoplasie

Unter dem Begriff der Pontocerebellären Hypoplasie wird eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter, neurodegenerativer Erkrankungen zusammengefasst, die mit einer Hypoplasie sowohl des Cerebellums als auch des Pons einhergehen [3; 29]. Im Cerebellum imponiert neben einer neocerebellären Hypoplasie auch ein fragmentierter Nucleus dentatus. Die Bezeichnung Pontocerebelläre Hypoplasie findet sich in der Literatur erstmals in einem Bericht von Brun [10], in dem die Entwicklung des menschlichen Gehirns und Abweichungen hiervon beschrieben wurden. 1924 wurde die Pontocerebelläre Hypoplasie von Brouwer [9] weiter beschrieben und mit den Berichten von Koster [32] und Krause [33] folgten die ersten Fallberichte. Eine erste Klassifizierung wurde 1993 von Barth [3] vorgenommen. Er teilte die Pontocerebellären Hypoplasien in die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 1 mit einer Degeneration des spinalen Vorderhorns und in die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2, die mit einer extrapyramidalen Bewegungsstörung einhergeht, ein. Diese Einteilung wurde in den folgenden Jahren erweitert, so

wird die Pontocerebelläre Hypoplasie nun in 7 Unterformen unterteilt. Die PCH 2 ist dabei die häufigste Unterform mit einer Inzidenz von unter 1:200.000.

1.3.1 Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2

1.3.1.1 *Geschichtlicher Hintergrund*

Historisch wurde die Pontocerebelläre Hypoplasie meist zu den olivopontocerebellären Atrophien (OPCA) gezählt. Krause (1928) beschrieb die klinischen Symptome betroffener Kinder mit Schluckschwierigkeiten, Spastik und einer fehlenden kognitiven und willkürlichen Entwicklung [33]. Rückblickend könnte dies als erster Fallbericht über ein an PCH 2 erkranktes Kind angesehen werden. Peiffer und Pfeiffer berichteten im Jahre 1977 erstmals von einer extrapyramidalen Komponente [43].

Barth et al. untersuchten 1990 eine Gruppe von 5 Familien mit an PCH 2 erkrankten Kindern [7]. 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, an der autosomal-rezessiv vererbten PCH 2, 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 [11].

1.3.1.2 *Genetik*

Aufgrund der Symptombefreiheit von sowohl Eltern betroffener Kinder als auch gesunden Geschwisterkindern, der Herkunft von Vorfahren Betroffener aus ähnlichen Regionen und einer Häufung der Erkrankung bei Kindern von blutsverwandten Elternpaaren, wurde schon vor der Möglichkeit der genetischen Sicherung ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen [5]. Im

Jahr 2008 wurde schließlich die der Erkrankung zugrundeliegende Mutation gefunden. In einem Kollektiv von 52 an PCH 2 erkrankten Patienten, deren Erkrankung klinisch und kernspintomographisch gesichert wurde, wurde bei 47 der Erkrankten die homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN54-Gen auf Chromosom 17q25 gefunden [11]. TSEN54 ist Teil eines tRNA-Endonuclease-Splicing-Komplexes, der aus insgesamt vier Untereinheiten (TSEN2, TSEN 15, TSEN34, TSEN54) besteht, wobei es sich bei TSEN 2 und TSEN 34 um die katalytischen Untereinheiten, bei TSEN15 und 54 um die strukturellen Untereinheiten des entstehenden Enzyms handelt [55]. Auch Mutationen in den Untereinheiten TSEN2 und TSEN 34 sind im Zusammenhang mit PCH 2 beschrieben, wenn auch deutlich seltener als die typische Mutation in TSEN54. Auf Proteinlevel führt die Mutation zu einem Austausch von Alanin durch Serin an der Position 307 (A307S), wodurch es zu einem – wahrscheinlich nur teilweisen - Ausfall der Funktion des Endonuclease-Komplexes kommt. Ein vollständiger Ausfall der Funktion des Endonuclease-Komplexes wird beispielsweise bei der schwerer verlaufenden PCH Typ 4 angenommen. Hier zeigt sich zusätzlich zu der typischen missense Mutation in einem Allel der TSEN54 Untereinheit, eine nonsense bzw. splice-site Mutation auf dem anderen Allel. Betroffene weisen damit eine compound heterozygotie auf, die mit einem deutlich schwereren Verlauf der Krankheit assoziiert ist [11; 37; 57]. TSEN54 wird hauptsächlich im 2. Trimester der Schwangerschaft insbesondere im Pons, im Nucleus dentatus und den Olivenkernen exprimiert, wodurch diese Regionen des Gehirns in ihrer Entwicklung stark beeinträchtigt sind [11]. Namavar et al. zeigten 2010 eine enge Korrelation des für PCH 2 typischen Phänotyps mit der benannten homozygoten PCH 2-typischen Mutation in 88 Fällen [37].

1.3.1.3 Diagnostik

Die Diagnose PCH 2 kann anhand der typischen Klinik (siehe Abschnitt 1.4.4 Klinik) und der kernspintomographischen Bildgebung gestellt werden. In der MRT sind eine Hypoplasie des ventralen Pons und des Kleinhirns,

insbesondere der Hemisphären auffällig [5]. Das hypoplastische Kleinhirn erinnert in seiner Form an die Flügel einer Fledermaus oder Libelle und wird daher auch als „bat-wing“ oder „dragon-fly-like“ beschrieben [37; 57].

Uhl et al. beschrieben die kernspintomographischen Befunde 1998 wie folgt [56]:

- 1) hypoplastisches Cerebellum mit reduzierter Anzahl an Foliae
- 2) cerebelläre Hemisphären im Umfang reduziert (flügelähnliche Struktur)
- 3) hypoplastischer ventraler Pons
- 4) leichte Atrophie des supratentoriellen gyralen Musters
- 5) dilatierte Cisterna cerebromedullaris und dilatierter vierter Ventrikel
- 6) verspätete Myelinisierung der weißen Substanz
- 7) keine signifikante Desorganisation der Architektur des Gehirns und kein schwerer Defekt des Corpus callosum.

Seit der Entdeckung der der PCH 2 zugrundeliegenden Mutationen im Jahr 2008, kann eine Diagnosesicherung auch mittels molekulargenetischer Untersuchung erzielt werden, außerdem kann betroffenen Familien eine pränatale Diagnostik angeboten werden. Diese war vor der Möglichkeit der genetischen Diagnosestellung nur unzuverlässig möglich. Mehrere Publikationen beschreiben sonographische und in seltenen Fällen auch kernspintomographische Untersuchungen des fetalen Gehirns in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, wobei in den meisten Fällen keine Anomalien im Bereich des Kleinhirns oder der Cisterna magna gefunden werden konnten [21; 51].

1.3.1.4 Klinik

Klinische Beschreibungen der PCH 2 finden sich hauptsächlich bezüglich der präsentierenden und gegebenenfalls komplizierenden Symptome. Verlaufsbeobachtungen sind eher cursorisch und nicht standardisiert beschrieben. Die PCH 2 ist gekennzeichnet durch eine früh einsetzende und lebenslang anhaltende extrapyramidale Dyskinesie in Form einer Dystonie oder Chorea, eine starke Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Entwicklung und eine progrediente Mikrozephalie, welche zum Zeitpunkt der

Geburt zumeist noch nicht vorhanden ist [5; 51]. Die Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind ist in der Regel unauffällig, in seltenen Fällen kann ein Polyhydramnion auftreten [11; 51]. Neben dem Auftreten von epileptischen Anfällen wurden vereinzelt krisenartige Zustände beschrieben: Hypertherme Krisen wurden in Zusammenhang mit vermehrt auftretenden (pulmonalen) Infekten beschrieben, dabei wurde eine deutliche Verstärkung der choreatischen Bewegungsstörung und in einzelnen Fällen eine Rhabdomyolyse beschrieben [6; 56]. Außerdem gibt es in der Literatur bei einem betroffenen Kind Hinweise für dystone Krisen, welche von psychomotorischer Irritabilität und Schreien begleitet sind [23].

Im medizinischen Alltag auffällig und für die Versorgung der Betroffenen ein großes Problem darstellend sind die Schluck- und Fütterschwierigkeiten. Die Kinder zeigen eine hohe Infektanfälligkeit und ausgeprägte Schlafprobleme [21].

1.3.1.5 Entwicklung

Sowohl die kognitive als auch die motorische Entwicklung von Patienten mit PCH 2 ist stark eingeschränkt. Eine Kopfkontrolle, Kontaktaufnahme in Form von sozialem Lächeln, sowie visuelle Fixation und Augenfolgebewegungen werden teilweise beschrieben, sind allerdings oft nur eingeschränkt möglich [5; 51]. Laufen und Sprechen kann keines der beschriebenen an PCH 2 erkrankten Kinder. Der Entwicklungsschritt des freien Sitzens und der des gezielten, vorsätzlichen Greifens wird in einzelnen Fällen, wenn auch sehr selten, erreicht [5]. Allerdings handelt es sich in den meisten Fällen um Einzelfallberichte bzw. um die Betrachtung isolierter Fähigkeiten einer größeren Anzahl an Kindern. Eine detaillierte Beschreibung mehrerer sowohl motorischer als auch kognitiver Fähigkeiten auch im Hinblick darauf, ob diese, wenn erlernt, im Laufe der Zeit wieder verlernt wurden, gibt es bislang nicht, sodass eine präzise Aussage über die tatsächlich erreichten motorischen und kognitiven Meilensteine der kindlichen Entwicklung schwierig ist.

1.3.1.6 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. So können die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr mittels einer Gastrostomie sichergestellt und die Krampfanfälle medikamentös behandelt werden, wobei dies schwierig ist und nur in wenigen Fällen eine völlige Anfallsfreiheit erreicht wird [48]. Außerdem kann mit Physiotherapie versucht werden, die dyskinetische Bewegungsstörung und eventuelle Folgen hiervon, wie Kontrakturen, zu mindern [38]. Grosso et al. (2002) beschrieben einen Fall, in dem sich die dyskinetische Bewegungsstörung einer an PCH 2 erkrankten Patientin unter der Therapie mit Levodopa deutlich verbesserte, zusätzlich vermochte die Therapie die bei der Patientin aufgetretenen dystonen Krisen dauerhaft zu therapieren [23]. Todesursachen wie Schlafapnoen oder dem plötzlichen Kindstod können durch eine nächtliche (pulsoxymetrische) Überwachung vorgebeugt werden. Um der Gefahr einer malignen Hyperthermie oder eines Fieberkrampfes vorzubeugen, ist bei Fieber auf eine ausreichende Hydratation und eine engmaschige Überwachung der Kinder zu achten [38].

1.3.1.7 Prognose

Die Lebenserwartung von Erkrankten reicht von einem frühen Tod in der Neonatalperiode bis ins Erwachsenenalter [37]. Die meisten betroffenen Kinder versterben allerdings vor dem Erreichen der Pubertät [38; 51]. Todesursachen von an PCH 2 erkrankten Patienten sind - zumeist pulmonale - Infektionen, maligne Hyperthermien teilweise einhergehend mit einer Rhabdomyolyse, Aspirationen oder Schlafapnoen [5; 38].

1.3.2 Formen der Pontocerebellären Hypoplasie außerhalb der PCH 2

Die Unterteilung in die 7 Unterformen der PCH erfolgte primär anhand klinischer Unterscheidungsmerkmale, wobei einige Formen nur anhand weniger Betroffener, teilweise sogar nur eines einzelnen - wie im Falle der PCH Typ 7 - beschrieben wurden [2]. Ob es sich bei all diesen Formen um tatsächliche Unterformen oder aber um Varianten einer anderen Form mit bislang für die

entsprechende Form nicht beschriebenen Symptomen handelt oder ob im weiteren Verlauf noch neue Unterformen entdeckt werden, bleibt abzuwarten.

Alle Formen zeichnen sich neuroradiologisch durch eine pontocerebelläre Hypoplasie, eine Atrophie des ventralen Pons; eine Atrophie des Großhirns wird sekundär beschrieben. Klinisch zeigen alle Betroffenen eine Mikrozephalie, sowie Schluckschwierigkeiten, Krampfanfälle und eine starke kognitive Beeinträchtigung [38].

PCH Typ 1

Neben der pontocerebellären Hypoplasie ist die PCH Typ 1 durch eine Degeneration des spinalen Vorderhorns, ähnlich den Veränderungen bei der infantilen spinalen Muskelatrophie, und degenerativen Veränderungen in anderen Strukturen der grauen Substanz gekennzeichnet [5]. Sie wurde erstmals 1961 von Norman in einem Fallbericht über einen männlichen Säugling beschrieben, der an respiratorischer Insuffizienz, Schluckproblemen, Adduktorenspasmen und einer mentalen Retardierung litt und im Alter von 6 Monaten verstarb [40]. Die betroffenen Kinder zeigen eine neuromuskuläre Schwäche, zentralmotorische Symptome, eine neurologische Hypoventilation, kortikale Blindheit, eine schwere Hypotonie, sowie eine Dysphagie und eine mentale und psychomotorische Retardierung [3; 20; 36]. Außerdem ist eine verzögerte motorische Nervenleitgeschwindigkeit nachweisbar. Pränatal findet sich oft bereits ein Polyhydramnion oder die Kinder weisen kongenitale Kontrakturen auf [3], allerdings beschrieben Rudnik et al. (2003) auch Fälle, in denen Kinder mit einer pontocerebellären Hypoplasie und einer Degeneration des spinalen Vorderhorns erst im Alter von einigen Monaten durch eine neuromuskuläre Schwäche und eine Entwicklungsverzögerung auffällig wurden [47]. Eine Mikrozephalie ist in den meisten beschriebenen Fällen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vorhanden, entwickelt sich aber im postnatalen Verlauf. Die Kernspintomographie zeigt eine cerebelläre Hypoplasie, wobei die Schwere der Beteiligung der Kleinhirnhemisphären ebenso wie die Veränderungen von Pons und Cerebrum von Fall zu Fall variieren kann [38]. Im Gegensatz zur PCH 2 zeigen die Kinder keine extrapyramidale Bewegungsstörung. Die PCH

Typ 1 endet meist innerhalb des ersten Lebensjahres letal. Rudnik et al. (2003) beschrieben aber auch mildere Fälle, in denen die Kinder zwei bis vier Jahre alt wurden, dies stellt allerdings eher eine Ausnahme dar [47]. Lediglich in vereinzelten Fällen konnte eine genetische Ursache für die PCH 1 gefunden werden. So konnte in einer Familie ebenfalls die - für u.a. die PCH 2 typische - TSEN54-Mutation nachgewiesen werden [49]. Bei einem Kind, welches zunächst aufgrund seiner Symptome als an PCH 6 erkrankt galt, bei dem post mortem durch eine Autopsie allerdings PCH 1 diagnostiziert wurde, wurde eine ursächliche RARS2-Mutation gefunden [37]. Zuvor waren Mutationen im RARS2-Gen lediglich im Zusammenhang mit PCH 6 beschrieben worden [16]. Außerdem wurde in einer Familie eine nonsense Mutation im VRK1-Gen gefunden [46].

PCH Typ 3

Erstmals erwähnt wurde die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 3 von Rajab et al. (2003) [44]. Sie beschrieben ein blutsverwandtes Ehepaar mit drei betroffenen Kindern und nannten diese neue Form der Pontocerebellären Hypoplasie *CLAM (cerebellar atrophy with progressive microcephaly)*. Ähnlich wie bei der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 treten neben der progressiven Mikrozephalie Krampfanfälle und eine schwere Entwicklungsretardierung auf. In drei von vier berichteten Fällen zeigten Betroffene außerdem eine Rumpfhypotonie bei gesteigerten Reflexen der Extremitäten und einen Kleinwuchs [15; 28; 44]. Gegensätzlich zur PCH Typ 2 findet sich allerdings keine extrapyramidale Beteiligung in Form von Dyskinesien [44]. Die Erkrankten zeigen häufig eine Optikusatrophie [44]. Ein schwerer Vitamin A Mangel unbekannter Ursache wurde bei einem der Patienten beschrieben [28]. Kernspintomographisch zeigt sich neben einer Atrophie des Cerebellums auch eine Atrophie von Hirnstamm und Cerebrum. Genetische Untersuchungen zeigten die ursächliche Veränderung auf Chromosom 7q11-21 [44].

PCH Typ 4

Die PCH Typ 4 hat zahlreiche Ähnlichkeiten mit der PCH Typ 2, zeichnet sich allerdings durch einen schwereren Verlauf aus, der mit wenigen Ausnahmen

zum Tod der betroffenen Kinder in der Neonatalperiode führt. Die PCH 4 äußert sich meist schon pränatal durch ein Polyhydramnion und Kontrakturen des Ungeborenen. Unmittelbar nach Geburt werden die Kinder durch einen schweren generalisierten Klonus und eine zentrale Ateminsuffizienz auffällig, was zu der Notwendigkeit einer maschinelle Beatmung führt, von der eine Entwöhnung zu einem späteren Zeitpunkt meist nicht möglich ist [37]. Berichtet wird, dass der Kleinhirnwurm bei der PCH 4 deutlich stärker betroffen ist, als bei der PCH 2, sodass eine Unterscheidung zwischen der PCH Typ 4 und der PCH Typ 2 ist anhand von MRT-Bildern möglich erscheint [37]. Erkrankte mit PCH 4 weisen eine compound heterozygotie mit der typischen missense Mutation p.A307S auf einem Allel und einer nonsense bzw. splice-site Mutation auf dem anderen Allel der TSEN54 Untereinheit auf [37].

PCH Typ 5

Die PCH Typ 5 wurde anhand von drei betroffenen Kindern eines nicht blutsverwandten Elternpaares beschrieben [42]. Neben den für pontocerebelläre Hypoplasien typischen Auffälligkeiten wie Mikrozephalie und einer cerebellären Hypoplasie, sind vor allem intrauterine krampfanfallsartige Episoden der Feten, die ab der 17. bis 18. Schwangerschaftswoche auftreten, kennzeichnend für die PCH Typ 5. Ein Kind verstarb im Alter von 3 Tagen nach der Einstellung der medizinischen Maßnahmen an Apnoen, die Schwangerschaften mit den beiden Geschwisterkindern wurden nach dem Auftreten der intrauterinen krampfanfallsartigen Aktivitäten und der Feststellung von fetalen Abnormalitäten bzw. einer Wachstumsretardierung der Feten in der 20. bzw. 27. Schwangerschaftswoche beendet. Im Gegensatz zu den anderen Formen der Pontocerebellären Hypoplasie ist bei der PCH 5 der Kleinhirnwurm stärker von der Verminderung der Zellzahl betroffen als die Kleinhirnhemisphären. Da diese stärkere Affektion des Vermis aber auch teilweise in kernspintomographischen Bildern von Patienten mit PCH 4 zu finden ist, wobei die Hemisphären bei der PCH 4 stärker betroffen sind als bei der PCH 5, und sowohl die Klinik als auch die molekulargenetischen Befunde, denen von PCH 4 ähneln, und die klinischen Symptome von PCH 2 zwar milder, doch aber ähnlich zu denen von Patienten mit PCH 4 oder PCH 5 sind,

gehen Namavar et al. (2011) davon aus, dass man diese drei Unterformen der PCH als ein „Spektrum klinischer Manifestationen verursacht durch verschiedene Mutation der TSEN-Gene“ beschreiben und „unter dem Begriff TSENopathien zusammenfassen kann“ [39]. Als genetische Ursache für die PCH 5 konnten eine compound heterozygotie für p.A307S plus eine splice site Mutation im Gen TSEN54 in einer Familie nachgewiesen werden [39].

PCH Typ 6

Diese Unterform der PCH wurde erstmals von Edvardson et al. im Jahre 2007 beschrieben [16]. Sie untersuchten drei Kinder eines blutsverwandten Elternpaares, die nach unauffälligen Schwangerschaften mit einem generalisierten muskulären Hypotonus, der später in eine Spastik überging, Fütterschwierigkeiten, Apnoen, Krampfanfällen und einer schweren Entwicklungsretardierung auffällig wurden. Biochemisch konnten Defekte in den mitochondrialen Komplexen I, III und IV gefunden werden. Außerdem wurden die Kinder durch ein erhöhtes Plasma-Laktat auffällig. Kernspintomographisch zeigte sich eine Hypoplasie des Cerebellums. In zwei betroffenen Familien konnte eine Mutation im RARS2-Gen als Ursache für die Erkrankung nachgewiesen werden [16; 45].

PCH Typ 7

Anderson et al. beschrieben 2011 den Fall eines männlichen Säuglings mit hypoplastischem männlichen Genitale und beidseits nicht tastbaren Hoden bei Geburt mit einem XY-Karyotyp. Das Kind entwickelte im Verlauf eine progressive Mikrozephalie, eine muskuläre Hypotonie, Schluckstörungen, Apnoen und Krampfanfälle. Kernspintomographische Aufnahmen im Alter von 16 Wochen zeigten eine pontocerebelläre Hypoplasie mit Aussparung der Fossa posterior und eine cerebrale Atrophie. Anderson et al. (2011) nahmen an, dass es sich bei der von ihnen beschriebenen Erkrankung um eine Unterform der Pontocerebellären Hypoplasien handelt. Im Alter von 19 Wochen wurde eine Regression von Penisgewebe festgestellt. Der Junge verstarb im Alter von 24 Wochen [2]. In ihrer Arbeit *Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia* klassifizierten Namavar et al. (2011)

diese Form vorläufig als PCH Typ 7 [38]. Eine genetische Ursache für die PCH 7 ist bislang nicht bekannt [2].

Tabelle 1 Wesentliche Unterscheidungsmerkmale der 7 Unterformen der Pontocerebellären Hypoplasie. PCH = Pontocerebelläre Hypoplasie, MRT = Magnetresonanztomographie. Modifiziert nach Namavar et al. (2011) [38]

PCH	Klinische Auffälligkeiten	MRT/ Pathologie	Genetik	Referenzen
PCH 1	<u>Pränatal:</u> Polyhydramnion, kongenitale Kontrakturen <u>Neonatalperiode:</u> Hypotonie, neurologische Hypoventilation, kortikale Blindheit	Degeneration des spinalen Vorderhorns	Homozygote missense Mutation 919G>T, p.Ala307S im TSEN54 Gen (1 Familie); missense und splice site Mutation im RARS2-Gen (1 Familie); nonsense Mutation im VRK1-Gen (1 Familie)	[3; 5; 19; 20; 36; 37; 38; 40; 46; 47; 49]
PCH 2	<u>Neonatalperiode:</u> Klonus, häufig respiratorische Schwierigkeiten <u>Kindheit und später:</u> extrapyramidale Dyskinesie	Hypoplasie von Pons und Cerebellum – hauptsächlich der cerebellären Hemisphären	Homozygote missense Mutation 919G>T, p.Ala307S im TSEN54 Gen auf Chromosom 17q25; <u>Selten:</u> andere TSEN54 missense Mutationen, TSEN2-Mutation, TSEN34-Mutation	[5; 11; 12; 14; 21; 51]
PCH 3	<u>Neonatalperiode:</u> (Rumpf-)Hypotonie, gesteigerte Reflexe der Extremitäten <u>Kindheit und später:</u> Optikusatrophie, Kleinwuchs	Atrophie von Cerebellum, Cerebrum und Hirnstamm	Locus auf Chromosom 7q11-21	[15; 28; 44]
PCH 4	<u>Pränatal:</u> Polyhydramnion, Kontrakturen <u>Neonatalperiode:</u> generalisierter Klonus, muskuläre Hypertonie, zentrale Ateminsuffizienz, früher Tod	Pontocerebelläre Hypoplasie, wobei der Kleinhirnwurm stärker betroffen ist als bei der PCH 2	TSEN54: compound heterozygosity für p.A307S und nonsense bzw. splice site Mutation	[1; 11; 12; 24; 30; 37; 38; 57]
PCH 5	<u>Pränatal:</u> intrauterin krampfanfallsartige Episoden <u>Neonatalperiode:</u> generalisierter Klonus	Kleinhirnwurm deutlich stärker von der Hypoplasie betroffen als bei PCH 2 und PCH 4	TSEN54: compound heterozygosity für p.A307S und splice site Mutation	[39; 42]
PCH 6	<u>Neonatalperiode:</u> generalisierter Hypotonus <u>Kindheit und später:</u> Spastik, Apnoen, erhöhtes Plasmalaktat,	pontocerebelläre Hypoplasie	Missense und splice site Mutationen im RARS2-Gen	[16; 45]

	Defekt der mitochondrialen Komplexe I, III und IV			
PCH 7	<u>Neonatalperiode:</u> hypoplastisches männliches Genitale, Mikropenis <u>Kindheit und später:</u> muskuläre Hypotonie, Apnoen, Regression von Penisgewebe	pontocerebelläre Hypoplasie, cerebrale Atrophie	Nicht bekannt	[2]

1.4 Normale Entwicklung eines Kindes

Ein altersgerechtes Erreichen bestimmter Entwicklungsschritte lässt auf eine regelrechte Entwicklung und eine altersgemäße Reifung des Nervensystems schließen, wobei hier jedes Kind individuell betrachtet und die Altersgrenzen für das Erreichen von diesen sogenannten Meilensteinen der kindlichen Entwicklung lediglich zur Orientierung herangezogen werden sollten. Starke Abweichungen können allerdings auf eine Entwicklungsverzögerung und eine zugrunde liegende schwerwiegende Erkrankung hindeuten. Das Untersuchen von Kindern im Hinblick auf die altersgemäße somatische, motorische und kognitive Entwicklung anhand etablierter Tests und der Vergleich mit Altersgenossen mit Hilfe von Perzentilen stellt daher einen wichtigen Baustein der pädiatrischen Vorsorge dar. Im Rahmen der Kinder-Vorsorgeuntersuchungen U1-U9 werden daher neben der Messung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang auch die motorische und kognitive Entwicklung der Kinder beurteilt. Das Alter für die jeweiligen Vorsorgeuntersuchungen ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Kinder-Vorsorgeuntersuchungen mit Angabe des Alters, in welchem diese stattzufinden haben [25]

U1	nach der Geburt
U2	3. bis 10. Lebenstag
U3	4. bis 5. Lebenswoche
U4	3. bis 4. Lebensmonat
U5	6. bis 7. Lebensmonat
U6	10. bis 12. Lebensmonat
U7	21. bis 24. Lebensmonat
U7a	34. bis 36. Lebensmonat
U8	46. bis 48. Lebensmonat
U9	60. bis 64. Lebensmonat

1.4.1 Somatische Entwicklung

Anhand der Messung der altersabhängigen Zunahme von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang kann beurteilt werden, ob die Entwicklung eines Kindes normal verläuft. Mit Hilfe von Perzentilenkurven ist eine Beurteilung des Verlaufs des Wachstums eines Kindes im Vergleich zu seinen Altersgenossen möglich. Die Kurven zeigen jeweils den Mittelwert des Normkollektivs (50. Perzentile), außerdem die 25. und die 75. Perzentile. Die 3. und die 97. Perzentile stellen die untere bzw. obere Normgrenze dar. Zusätzlich zur Abschätzung des Verlaufs des Wachstums bezogen auf das Normkollektiv erlauben die Kurven auch eine individuelle Beurteilung des Wachstumsverlaufes eines Kindes. Ein Kreuzen des individuellen Perzentilenverlaufs im Laufe der Entwicklung deutet auf ein unzureichendes Wachstum hin [25].

Neben den Perzentilen können auch die sogenannten SDS-Werte berechnet werden, um individuelle Werte vergleichbar zu machen. SDS steht für 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. Eine 2-fache Standardabweichung nach oben (+2) oder nach unten (-2) entspricht

daher dem >97. bzw. < 3. Perzentil der Referenzgruppe. Werte, die die 2-fache Standardabweichung überschreiten sind daher als pathologisch zu groß bzw. zu klein einzustufen.

1.4.2 Motorische Entwicklung

Die motorische Entwicklung eines Kindes wird in die feinmotorische und grobmotorische Entwicklung unterteilt. Die Meilensteine, die ein Großteil der Kinder bis zu einem gewissen Alter sowohl in der feinmotorischen als auch der grobmotorischen Entwicklung erreicht haben sollte, sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3 Meilensteine der motorischen Entwicklung modifiziert nach [25; 52]

Alter	Meilensteine der fein- motorischen Entwicklung	Meilensteine der grob- motorischen Entwicklung
0 Monate	Augenfolgebewegungen	
1 Monat		hebt Kopf in schwebender Bauchlage kurz an
4 Monate	Beginn des gezielten Greifens (Faustgriff)	hält den Kopf sicher ohne Unterstützung, Drehen Bauch auf Rücken, Hand zu Mund, Unterarmstütz und Abstoßen
6 Monate		Drehen Bauch auf Rücken und Rücken auf Bauch, sichere Kopfkontrolle bei Lage-/Haltungswechsel
9-10 Monate	Zangengriff (Flexion und Adduktion des Daumens)	sicheres freies Sitzen gehaltenes Stehen, Krabbeln, Hochziehen in den Stand
1 Jahr	Pinzettengriff (Opposition des Daumens)	Laufen an Möbeln entlang, kann alleine stehen
18 Monate		geht frei und sicher
2 Jahre		läuft Treppen hoch und runter (mit/ohne Festhalten am Geländer), rennt sicher

Wie die somatische Entwicklung kann auch die motorische Entwicklung anhand von Perzentilen mit derjenigen gleichaltriger Kinder verglichen werden. Hierfür wurden in der Motor Development Study der WHO Kinder in den ersten zwei Lebensjahren im Hinblick auf sechs grobmotorische Fähigkeiten untersucht. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der WHO-Studie.

Tabelle 4 Perzentilen für 6 grobmotorische Fähigkeiten (Altersangabe in Monaten) nach der WHO Motor Development Study [59]. SD=standard deviation (Standardabweichung)

grobmotorische Fähigkeit	3. Perzentile (95% Konfidenzintervall)	50. Perzentile (95% Konfidenzintervall)	97. Perzentile (95% Konfidenzintervall)	Mittelwert (SD)
Freies Sitzen	4.1 (4.0,4.2)	5.9 (5.8,6.0)	8.4 (8.2,8.6)	6.0 (1.1)
Stehen mit Hilfe	5.2 (5.1,5.4)	7.4 (7.3,7.5)	10.5 (10.3,10.7)	7.6 (1.4)
Krabbeln auf Händen und Knien	5.8 (5.7,5.9)	8.3 (8.2,8.4)	12.0 (11.7, 12.3)	8.5 (1.7)
Laufen mit Hilfe	6.6 (6.4,6.7)	9.0 (8.9,9.1)	12.4 (12.1,12.7)	9.2 (1.5)
Freies Stehen	7.7 (7.6,7.9)	10.8 (10.7,11.0)	15.2 (14.8,15.5)	11.0 (1.9)
Freies Laufen	9.0 (8.8,9.2)	12.0 (11.9,12.1)	16.0 (15.7,16.3)	12.1 (1.8)

1.4.3 Kognitive Entwicklung

Unter der kognitiven Entwicklung wird sowohl die Entwicklung von Sprache und Sprachverständnis, als auch die von Spiel und Sozialverhalten zusammengefasst. In Tabelle 5 sind wichtige Meilensteine der kognitiven Entwicklung zusammengefasst.

Tabelle 5 Meilensteine der kognitiven Entwicklung modifiziert nach [34]

Alter	Sprache	Sozialverhalten
1 Monat	Lautieren	
3 Monate	Spontanes Vokalisieren	Antwort-/ soziales Lächeln
9 Monate	Silbenketten	
12 Monate	Doppelsilben	
18 Monate	„Mama“ und „Papa“ sinngemäß und ein weiteres Wort	

2 Jahre	2-Wort-Sätze	Einfaches Rollenspiel
3 Jahre	4-Wort-Sätze, Gebrauch von Personalpronomen, Singular und Plural	
4 Jahre	Gute Grammatik	
5 Jahre	Aussprache praktisch fehlerfrei	Regelspiele

1.5 Fragestellung und Ziele der Studie

Da es zum klinischen Bild und insbesondere dem Krankheitsverlauf der PCH 2 wenig systematische Untersuchungen gibt, viele der oben aufgeführten Beobachtungen von einzelnen bzw. wenigen Kindern kommen, hat sich die durchgeführte Studie zum Ziel gesetzt eine große Gruppe von an PCH 2 erkrankten Kindern in ihren Krankheitssymptomen und ihrem Krankheitsverlauf systematisch zu erfassen. Wir beschränken uns zudem auf Kinder mit der häufigsten Mutation, die homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN54-Gen, um so Aussagen in einer genetisch homogenen Gruppe machen zu können. Folgende Fragen wurden gestellt:

1. Gibt es neue Erkenntnisse in Bezug auf die Lebenserwartung und die Todesursachen von Kindern mit PCH 2?
2. Welche Symptome zeigen Kinder mit PCH 2 und wie ist deren zeitlicher Verlauf?
3. Wie verläuft die motorische und kognitive Entwicklung von Kindern mit PCH 2? Sind im natürlichen Verlauf Fort- bzw. Rückschritte erkennbar?
4. Gibt es medikamentöse, operative oder supportive Therapien, von denen erkrankte Kinder profitieren?
5. Wie hoch ist der pflegerische Aufwand für ein Kind mit PCH 2?
6. Unterscheiden sich pränatal auffällige von pränatal nicht auffälligen Kindern in Bezug auf Symptome und physische, motorische und kognitive Entwicklung?

2. Material und Methoden

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen unter der Projektnummer 105/2012BO2 vom 28.03.2012 genehmigt.

2.1 Patientenauswahl

In die Studie aufgenommen wurden Kinder, die folgende Kriterien erfüllten:

1. Klinisch bzw. kernspintomographisch diagnostizierte und molekulargenetisch gesicherte PCH 2 (homozygote Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN54-Gen)
2. Wohnhaft in Deutschland, Österreich oder der deutschsprachigen Schweiz

In den drei Fällen, in denen keine molekulargenetischen Befunde vorlagen, handelte es sich in zwei Fällen um Geschwisterkinder von ebenfalls in die Studie aufgenommenen Patienten. Da eine genetische Sicherung der Diagnose für die jeweiligen Geschwisterkinder vorlag und sich die klinischen Symptome der Geschwister jeweils entsprachen, wurden diese Kinder auch ohne das Vorliegen eines genetischen Befundes in die Studie aufgenommen, da eine entsprechende Erkrankung als sehr wahrscheinlich anzunehmen war. Es musste lediglich ein Kind, bei dem keine genetische Diagnostik durchgeführt worden war, aus der Studie ausgeschlossen werden. Somit wird in der vorliegenden Arbeit eine Gruppe von 33 an PCH 2 erkrankten Kindern betrachtet. Alter, Geschlecht und ursprüngliche Nationalität der Kinder bzw. der Eltern spielten bei der Anfrage und der eventuell späteren Aufnahme in die Studie keine Rolle. Obwohl sich bereits vor der Durchführung der Studie abzeichnete, dass gerade Eltern von Kindern, die bereits vor mehreren Jahren verstorben waren, möglicherweise Schwierigkeiten haben würden, die, im der Studie zugrundeliegenden Fragebogen, gestellten Fragen, insbesondere nach dem genauen Zeitpunkt des Auftretens bestimmter Symptome oder dem Alter in dem gewissen Fähigkeiten erlernt wurden, zu beantworten, wurden diese

bewusst an der Studie beteiligt. Hierdurch war es auch möglich einen Blick auf mögliche Todesursachen zu werfen und eine Abschätzung der Lebenserwartung vorzunehmen. Die Rekrutierung betroffener Kinder und deren Familien erfolgte mit Hilfe der bereits erwähnten Eltern-Selbsthilfegruppe des deutschsprachigen Raumes (forum.pch-kind.de). Darüber hinaus konnten über die Ansprache seitens betreuender Zentren und Ärzte (*Prof. Brockmann, Göttingen; Prof. Steinlin, Bern; Prof. Krägeloh-Mann, Tübingen*) weitere Probanden rekrutiert werden. Die Rekrutierung bestand lediglich in dem Hinweis auf die Studie. Nach einer Entscheidung zur Teilnahme hatten die Eltern die Möglichkeit sich bei der Studienleitung zu melden und nach Aufklärung und Zustimmung in die Studie aufgenommen zu werden. Ein Rücktritt von der Studie war auch nach bereits erfolgter Aufnahme der Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

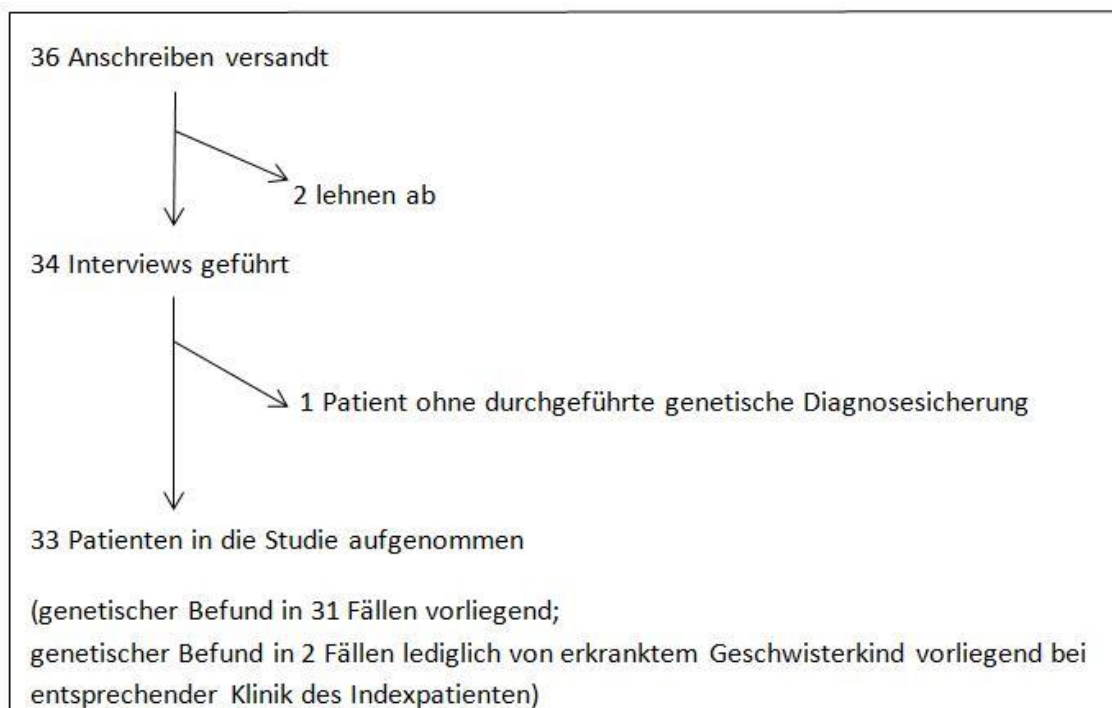


Abbildung 1 Flussschema der Patientenauswahl

Bei einem der teilnehmenden Kinder wurde eine Optikusatrophie beschrieben, was zunächst zu der Diagnose PCH 3 geführt hatte. Im Alter von 2,5 Jahren war die Diagnose PCH 2 allerdings molekulargenetisch gesichert worden. Da die augenärztliche Untersuchung im 1. Lebensjahr durchgeführt worden war,

nehmen wir an, dass die in diesem Alter bei PCH 2 noch deutlich defiziente Myelinisierung zu dieser Diagnose geführt hat. Bei einem weiteren Kind wurde ein mitochondriales Depletionssyndrom diagnostiziert, dies galt zunächst als Ursache der Symptome des Kindes, bis im Alter von 12 Jahren ebenfalls die Diagnose PCH 2 molekulargenetisch gesichert werden konnte. Auch hier ist eher davon auszugehen, dass die erste Diagnose nicht zutreffend ist, da das Kind zusätzlich zur genetischen und kernspintomographischen Sicherung der Diagnose PCH 2 auch den typischen klinischen Verlauf dieser Erkrankung zeigte. Aufgrund der Tatsache, dass die Diagnose PCH 2 in beiden Fällen eindeutig gesichert werden konnte und sämtliche Symptome der Kinder erklärt, wurden beide Kinder in die Studie aufgenommen.

2.2 Studienaufbau

Da die Probanden aufgrund ihrer Erkrankung und den damit einhergehenden kognitiven Defiziten nicht in der Lage sind, einer Befragung zuzustimmen oder diese selbst durchzuführen, wurde die Zustimmung durch die Eltern der Kinder bzw. jungen Erwachsenen eingeholt. Sämtliche erhobenen Daten basieren auf den Angaben der Eltern der betroffenen Kinder bzw. jungen Erwachsenen und auf der Auswertung von angeforderten medizinischen Unterlagen. Ausnahme hiervon bildet eine Familie, in der beide Erziehungsberechtigten taubstumm sind. Die Daten wurden in diesem Fall mit Hilfe der Großmutter des Kindes erhoben. Die Einwilligung zur Datenerhebung in schriftlicher Form stammte von den Eltern. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines umfassenden Fragebogens (siehe 11. 4), wobei Daten zur Familienanamnese, der Schwangerschaft und Geburt, den Symptomen, der Diagnosestellung, der Entwicklung, den klinischen Parametern und den sozialpädiatrischen Aspekten aufgenommen wurden. Der Fragebogen entstand in Anlehnung an den bereits etablierten Fragebogen zur Erfassung des Verlaufs von Leukodystrophien im Kindesalter der Leukonet-Studie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung [31]. Er wurde von Saskia Frölich, Frau Professor Krägeloh-Mann und Frau Dr. Iciar Sánchez-Albisua ausgearbeitet.

Nach schriftlicher Aufklärung und Einverständniserklärung von Seiten der Eltern bzw. Vormündern erfolgte die Datenerhebung anhand eines Telefoninterviews. Dieses dauerte zwischen einer und zwei Stunden. Nach Zusendung des Fragebogens hatten die Eltern die Möglichkeit sich auf das Interview vorzubereiten, in einem telefonischen Gespräche wurde der Fragebogen gemeinsam mit den Eltern durchgegangen und nach den Angaben der Eltern ausgefüllt. Die Durchführung des Interviews wurde in allen 34 Fällen von derselben Person (Saskia Frölich) vorgenommen, wodurch sichergestellt wurde, dass die Fragen auf dieselbe Weise erklärt bzw. Nachfragen auf dieselbe Weise beantwortet wurden. Die auf diese Weise erhobenen Daten wurden umgehend nach Eingang anonymisiert. Die Anonymisierung erfolgte willkürlich nach folgendem Muster: Jedes Pseudonym beginnt mit dem Buchstaben T für Tübingen, anschließend folgt eine zweistellige Ziffer. Von 01-34 wurde den Kindern zufällig eine Nummer zugeordnet. Der letzte Buchstabe (n oder v) zeigt an, ob das betreffenden Kind bei der Datenerhebung bereits verstorben (v) oder nicht verstorben (n) war. Anschließend wurden die Deckblätter des Fragebogens, welche persönliche Informationen über die Patienten enthalten, getrennt von den übrigen Seiten aufbewahrt. Die übrigen Seiten waren lediglich mit den Pseudonymen versehen. So konnte sichergestellt werden, dass den auswertenden Personen während der Auswertung lediglich die Pseudonyme der Probanden bekannt waren.

Zusätzlich zu dem Fragebogen wurden weitere Daten aus Arztbriefen erfasst. Diese dienten dazu, die erhobenen Daten zu validieren und bei Unvollständigkeit gegebenenfalls zu ergänzen. Außerdem wurden zur Diagnosesicherung bereits vorhandenen MRT-Aufnahmen des Schädels und molekulargenetische Befunde angefordert und eingesehen. In 31 Fällen lag ein originaler molekulargenetischer Befund vor, diese Kinder werden in der folgenden Arbeit als genetisch gesichert gewertet, ebenso wie zwei verstorbene Geschwisterkinder. In diesen Fällen lag lediglich der molekulargenetische Befund der noch lebenden Geschwister vor. Kinder, deren genetischer Befund nicht von der Studienleitung eingesehen werden konnte und von denen kein

Befund von einem Geschwisterkind mit gleicher Klinik vorlag, galten als nicht genetisch gesichert und wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Instrumente

Der im Anhang vollständig beigefügte Fragebogen besteht aus sieben Teilen und einer zusätzlichen Maske, in der persönliche Angaben wie Name, Alter und Adresse erfragt wurden. Aus dieser ersten Seite war auch ersichtlich, ob das Kind verstorben war oder nicht. Unmittelbar nach Erhebung der Daten wurden alle weiteren Seiten des insgesamt 26-seitigen Fragebogens mit einem Code anonymisiert und getrennt von der ersten Seite aufbewahrt.

2.3.1 Fragebogen

Seite 1: persönliche Angaben

1. Teil: Erhebung von Daten zur Familienanamnese
2. Teil: Erhebung von Daten zur Schwangerschaft, Geburt und Neonatalperiode
3. Teil: Erhebung von Daten zu den Symptomen nach der Neonatalperiode
4. Teil: Erhebung von Daten zur Diagnose(-stellung)
5. Teil: Erhebung von Daten zur Entwicklung
6. Teil: Erhebung von Daten zu klinischen Parametern
7. Teil: Erhebung von Daten zu sozialpädiatrischen Aspekten

2.3.1.2 Definitionen von im Fragebogen erhobenen Angaben

Fütterschwierigkeiten:

Fütter- beziehungsweise Schluckschwierigkeiten wurden als aufgetreten gewertet, wenn es beim Füttern von fester oder flüssiger Nahrung zu vermehrtem Verschlucken oder Husten kam, der Schluckakt unkoordiniert war oder die Einnahme einer Mahlzeit eine Dauer von 30 Minuten überschritt. Trafen diese Punkte nicht oder nicht mehr zu, wurde dies als nicht aufgetreten beziehungsweise aufgetreten und sistiert gewertet.

Vermehrtes Erbrechen oder Reflux:

Vermehrtes Erbrechen wurde als aufgetreten gewertet, wenn ein Kind einmal oder mehrmals pro Woche erbrochen hat beziehungsweise eine Regurgitation von Nahrung stattfand. Selteneres oder nur im Falle eines Infektes auftretendes

Erbrechen wurde als nicht aufgetreten gewertet. Sank die Häufigkeit des Erbrechens auf unter einmal pro Woche, nachdem sie zuvor darüber gelegen hatte, galt dies als aufgetreten und wieder sistiert.

Obstipation:

Das Symptom „Obstipation“ wurde als aufgetreten gewertet, wenn weniger als ein Mal pro Tag spontaner Stuhlgang vorhanden war. Spontaner Stuhlgang ein- oder mehrmals täglich wurde demnach als nicht aufgetreten gewertet.

Ausfahrende/ choreatische Bewegungen:

Die für die PCH 2 typische Bewegungsstörung wird in der Literatur als extrapyramidale Dyskinesie und Dystonie beschrieben, in seltenen Fällen kommt auch eine reine Spastik vor [38]. Den Eltern wurde bei dieser Frage erläutert, dass es sich bei den Bewegungen im Sinne der Fragestellung um dyskinetische, einschließende, unkoordinierte, teils auch choreatische Bewegungen der Extremitäten, des Rumpfes und des Kopfes handelt, die im wachen Zustand andauernd auftreten. Das Symptom wurde als aufgetreten gewertet, wenn die Kinder die beschriebenen Bewegungsstörungen im Wachzustand zu einem Großteil der Zeit zeigten. Das Symptom wurde als nicht aufgetreten gewertet, wenn derartige Bewegungen nicht bzw. nur selten auftraten oder eine alleinige Spastik im Vordergrund stand.

Dystone Attacken:

Im Rahmen des Fragebogens galt das Symptom dystone Attacken als vorhanden, wenn bei einem Kind eine über mehrere Stunden anhaltende c-förmige Haltung auftrat. Eine dystone Haltung, die ein Kind über einen kürzeren Zeitraum einnahm oder das Nichtauftreten derartiger Haltungen wurden als nicht aufgetreten gewertet.

Epileptische Anfälle und Status epilepticus:

Beschreibung von epileptischen Anfällen unterstützt durch EEG-Veränderungen. Dabei war ein Status epilepticus definiert als ein lang anhaltender epileptische Anfall über 20 min oder eine Serie von Anfällen,

zwischen denen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wurde. Traf eines dieser Kriterien zu, wurde das Symptom Status epilepticus als aufgetreten gewertet.

Vermehrte Infekte:

Dieses Symptom wurde als vorhanden gewertet, wenn über 5 fieberhafte Infekt pro halbem Jahr auftraten.

Temperaturregulationsstörung:

Bei dem Symptom der Temperaturregulationsstörung wurde im Wortlaut des telefonischen Interviews nach entweder einer plötzlich auftretenden Hyperthermie ohne erkennbare Ursache, wie zum Beispiel eine Infektion, oder nach einer Hypothermie ohne erkennbare Ursache gefragt.

Einschlafstörung:

Eine Einschlafstörung wurde als aufgetreten gewertet, wenn ein Kind an über 4 Abenden pro Woche länger als 20 Minuten noch wach bzw. unruhig war und nicht einschlafen konnte. Bei schnellerer Einschlafzeit oder seltenerem Auftreten wurde das Symptom als nicht aufgetreten bzw. aufgetreten und sistiert gewertet.

Durchschlafstörung:

Durchschlafstörungen waren definiert als ein ein- oder mehrmaliges nächtliches Erwachen in über vier Nächten pro Woche.

Entwicklung:

Hierunter wurden Fähigkeiten abgefragt, die den Meilensteinen der kindlichen Entwicklung entsprechen. Da aus Literaturrecherchen und eigenen Erfahrungen bekannt ist, dass an PCH 2 leidende Kinder über gewisse Meilensteine der motorischen und kognitiven Entwicklung nicht hinauskommen, wurden als obere Grenze für die grobmotorische Entwicklung das freie Sitzen, für die feinmotorische Entwicklung das gezielte Greifen gewählt. Die Meilenstein des freien Stehens oder freien Laufens sind bis heute noch bei keinem Patienten mit gesicherter Diagnose PCH 2 beschrieben worden. Bei den Fragen nach der kognitiven Entwicklung wurden sowohl objektivierbare Fragen, z.B. nach der

Benutzung spezifischer Worte, als auch subjektivere Fragen, z.B. ob das Kind Bezugspersonen erkennt oder angemessen auf Lob und Tadel reagiert, gestellt.

Motorische Entwicklung - Kopfkontrolle:

Abgefragt wurde das Erreichen der Kopfkontrolle. Diese war definiert als eine über 5 Minuten andauernde Kopfkontrolle in Bauchlage oder im gehaltenen Sitzen. Sie wurde auch als vorhanden gewertet, wenn die Kopfkontrolle durch die für die PCH 2 typischen einschließenden Bewegungen innerhalb der 5 Minuten kurzzeitig unterbrochen wurde.

Sprache und Verständnis - gezieltes Lautieren:

Unter dem Punkt Sprache und Verständnis wurde erfragt, ob ein Kind bestimmte Laute wiederholt benutzt um etwas Bestimmtes, wie zum Beispiel Zu- oder Abneigung auszudrücken. Hierbei wurde in dem telefonischen Interview darauf hingewiesen, dass diese Laute nicht für Fremde, allerdings für Personen, die regelmäßigen Kontakt zu dem betreffenden Kind haben (Eltern, Verwandte, Erzieher) eindeutig zuzuordnen sein müssen.

Kognitive Fähigkeiten - Reaktion auf bekannte Dinge:

Bei der Frage, ob ein Kind eindeutig und wiederholt auf bestimmte, ihm bekannte Dinge reagiert, wurde im Interview als Beispiel ein Spielzeug genannt, dass das Kind seit langem kennt oder eine Reaktion auf ein bestimmtes Ritual wie beispielsweise die Vorbereitungen (Anziehen, etc.) vor einem Spaziergang, einem Bad oder ähnliches.

Kognitive Fähigkeiten - Reaktion auf Geräusche:

Die Fähigkeit wurde als erlernt gewertet, wenn ein Kind auf Geräusche (z.B. Ansprache) mit einer Wendung des Kopfes in Richtung der Geräuschquelle reagiert.

Krankenhausaufenthalte:

Die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde ermittelt, indem der Schnitt aller Krankenhausbesuche, die nicht aufgrund der Diagnosestellung, einer Operation oder einer routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung – wie beispielsweise der

Vorstellung in einem sozialpädiatrischen Zentrum- erfolgten, gebildet wurde (Anzahl Krankenhausbesuche insgesamt/Alter in Jahren).

2.3.2 Arztbriefe und molekulargenetische Befunde

Die Arztbriefe der Probanden wurden entweder von den Eltern bereitgestellt oder nach erfolgter Einverständniserklärung von Seiten der Eltern bei den entsprechenden Kliniken, Ärzten und Laboren angefordert. Eine Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht lag hierzu in allen Fällen vor. Anhand der Arztbriefe wurden fehlende Daten ergänzt und die Richtigkeit der von den Eltern gemachten Angaben zu Symptomen und der Entwicklung der Kinder überprüft. Traten deutliche Widersprüche zwischen ärztlichen Angaben und denen der Eltern auf, wurde auf die ärztlichen Angaben vertraut. Dies war bei 5 Probanden der Fall, es handelte sich ausschließlich um Angaben zu Entwicklung und Fähigkeiten der Kinder. Die Angaben zu Symptomen und durchgeführten Therapien von Seiten der Eltern entsprachen in allen Fällen den Angaben von Seiten der betreuenden Ärzte. Ergänzt wurden Daten zu Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang sowie gegebenenfalls Altersangaben zur Durchführung von Operationen oder dem Erlernen bestimmter Fähigkeiten. Die molekulargenetischen Befunde dienten der Diagnosesicherung.

2.3.3 MRT-Bilder

Die kernspintomographischen Bilder des Kopfes wurden entsprechend den Arztbriefen und genetischen Befunden entweder von Seiten der Eltern bereitgestellt oder nach vorheriger Einverständniserklärung und Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht an den entsprechenden Stellen angefordert. Insgesamt konnten die MRT-Bilder von 29 Kindern begutachtet werden. Alle zeigten eine deutliche Hypoplasie des Pons und des Kleinhirns, insbesondere der Kleinhirnhemisphären und damit die typischen Veränderungen der PCH 2.

2.3.4 Molekulargenetische Befunde

Die molekulargenetischen Befunde wurden nach vorheriger Einverständniserklärung und Entbindung von der Schweigepflicht von Seiten der Eltern angefordert oder von diesen bereitgestellt. In 31 Fällen lag die für die PCH 2 typische homozygote missense Mutation 919 G>T im Exon 8 des Gens

TSEN54 auf Chromosom 17q25 vor. In 3 Fällen war keine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt worden (siehe 2.1).

2.3.5 Berechnung der SDS-Werte

Die SDS-Werte wurden anhand der von den Eltern gemachten Angaben über die gemessenen Werte für die Körpergröße, das Körpergewicht und den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U9 berechnet. Bei den Probanden aus der Schweiz wurden Angaben in entsprechendem Alter zu den deutschen Vorsorgeuntersuchungen gewählt. Die Kinder-Vorsorgeuntersuchungshefte bzw. vergleichbare Dokumente lagen von allen Kindern zur Überprüfung der Angaben im Original oder in Kopie vor. Die SDS Werte wurden für die U1 und U2 mit einem Computerprogramm berechnet, das die Werte von Voigt und Schneider (1996) als Berechnungsgrundlage nimmt und zwischen der 20. und 42. Schwangerschaftswoche angewendet werden kann [58]. Vergleichswerte für den Body-Mass-Index (BMI) waren hier nicht vorhanden, weshalb diese für die U1 und U2 nicht berechnet wurden. Ab der U3 wurden die Werte auf der Grundlage der *neuen Wachstumskurven für die Schweiz* von 2011 berechnet [8].

2.4 Studienpopulation

2.4.1 Gesamtpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 34 Kindern anhand des Fragebogens erhoben. In Ermangelung eines genetischen Befundes, musste eines ausgeschlossen werden, wodurch sich eine Fallzahl von 33 ergibt. Hiervon waren 17 männlichen und 16 weiblichen Geschlechts, sodass das Geschlechterverhältnis 1,06:1 beträgt.

Von den 33 Patienten waren 9 bereits zum Erhebungszeitpunkt verstorben.

2.4.2 Herkunft der Gesamtpopulation

29 Patienten kamen aus Deutschland, 4 aus der Schweiz. Eine direkte Verwandtschaft der Eltern der betroffenen Kinder war in keinem Fall bekannt. Mit Ausnahme von dem Großvater mütterlicherseits eines Kindes, sowie der Großeltern väterlicherseits eines anderen Kindes - diese waren unbekannt -

konnten von allen übrigen 129 Großeltern die Herkunftsorte erhoben werden, wobei sich 7 Geschwisterpaare unter den Patienten befanden, sodass hier die Großeltern jeweils die gleichen Herkunftsorte hatten, in der folgenden Darstellung jedoch einzeln erscheinen.

Tabelle 6 Herkunftsländer der Großeltern der Patienten

Herkunftsland Großeltern	Anzahl
Deutschland	98
Niederlande	0
Österreich	0
Schweiz	14
Polen	11
Russland	6
	n= 129

Tabelle 7 Herkunftsbundesländer der aus Deutschland stammenden Großeltern der Patienten

Bundesland	Anzahl	Bundesland	Anzahl
Baden-Württemberg	6	Niedersachsen	22
Bayern	11	Nordrhein-Westfalen	28
Berlin	2	Rheinland-Pfalz	1
Brandenburg	4	Saarland	0
Bremen	10	Sachsen	0
Hamburg	0	Sachsen-Anhalt	0
Hessen	4	Schleswig-Holstein	0
Mecklenburg-Vorpommern	4	Thüringen	6
			n=98

2.4.3 Geschwisterkinder

Insgesamt waren 7 Familien in die Studie eingeschlossen, die zwei an PCH 2 erkrankte Kinder hatten. In allen Fällen wurden die Daten von beiden betroffenen Geschwisterkindern erhoben. Alle übrigen Geschwisterkinder der Probanden (insgesamt 20 (Halb-)Geschwister) zeigten keinerlei Symptome, die auf eine Pontocerebelläre Hypoplasie hindeuteten.

2.4.4 Unterscheidung pränatal auffälliger Kinder von pränatal unauffälligen Kindern

Im Rahmen der Studie und im weiteren Ergebnisteil wird in relevanten Punkten zusätzlich zu der Gesamtauswertung aller teilnehmenden 33 Kinder, jeweils eine Unterscheidung zwischen pränatal auffälligen und pränatal unauffälligen Kindern gemacht. Als pränatal auffällig gelten Kinder, bei denen während der Schwangerschaft Symptome auftraten, die als charakteristisch für einen pränatalen Beginn der PCH 2 gelten: ein Polyhydramnion, eine Mikrozephalie, oder ein von den Müttern wahrgenommenes Zittern bzw. Myoklonien der Feten. In der Literatur sind alle diese Kriterien mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert bzw. im Zusammenhang mit anderen Formen der PCH, insbesondere der PCH Typ 4 und 5, beschrieben [38].

2.5 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware JMP® 10.0.0 (©2012 SAS Institute Inc., SAS Campus Drive Cary, NC 27513, USA) verwendet.

Für nominal skalierte Daten wurde der χ^2 -Test verwendet. Stetig skalierte Daten wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Test auf Unterschiede überprüft. Ein $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Schwangerschaftsverlauf

Unter den Kindern waren keine Zwillinge oder höhergradigen Mehrlinge. Von den so betrachteten 33 Schwangerschaften waren 14 Schwangerschaften komplett unauffällig. In 19 Schwangerschaften traten eine oder mehrere Auffälligkeiten auf. Als spezifische Auffälligkeiten, die im Rahmen mit PCH beschrieben wurden, werteten wir ein Polyhydramnion, eine Mikrozephalie und ein Zittern bzw. Myoklonien der Föten. Eine oder mehrere dieser spezifischen Auffälligkeiten traten in insgesamt 10 Schwangerschaften auf (Polyhydramnion 4/33; Mikrozephalie 4/33, diagnostiziert zwischen der 32. und 35. Schwangerschaftswoche; Zittern/ Myoklonien 6/33). Diese Kinder werden in Kapitel 3.14 gesondert dargestellt. Als unspezifische Auffälligkeiten wurden eine intrauterine Wachstumsretardierung (3/33), subjektiv von den Müttern empfundene vermehrte fetale Bewegungen (7/33), und verminderte Kindsbewegungen (2/33) gewertet. Weitere Auffälligkeiten waren ein Gestationsdiabetes in 2 Fällen, ein auffälliges CTG und eine Zervixinsuffizienz in je einem Fall. Außerdem wurde ein Kind mit einem white spot am Herzen auffällig. Bei einem weiteren berichtete die Mutter über häufigen und lang andauernden Schluckauf intrauterin.

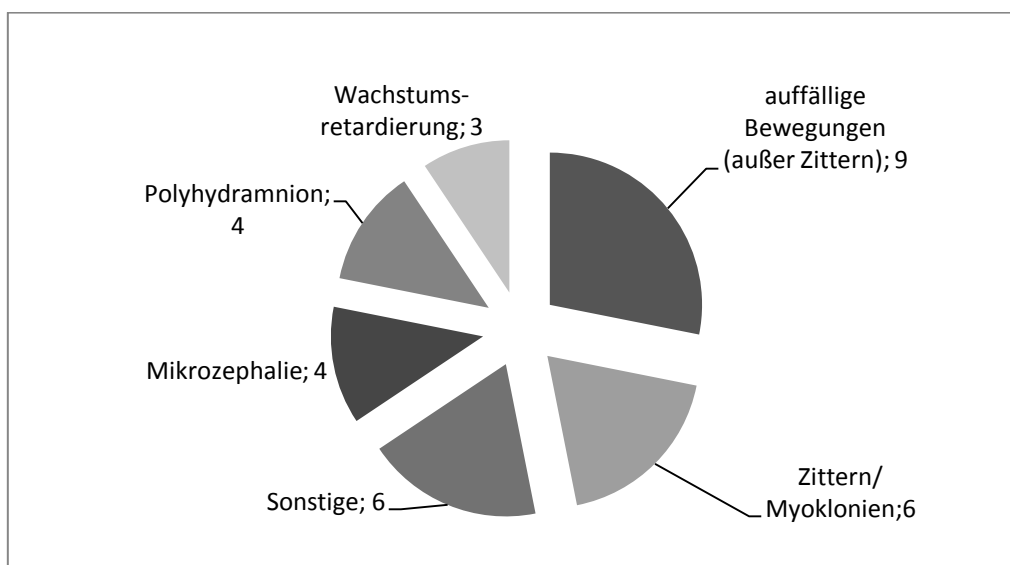


Abbildung 2 Auffälligkeiten in der Schwangerschaft

3.1.1 Ultraschalluntersuchung des Gehirns in der Schwangerschaft

In 29 Schwangerschaften wurde das Gehirn in mindestens einer der routinemäßigen Trimesterscreeninguntersuchungen genauer betrachtet. Allerdings wurden nur in 4 Fällen Auffälligkeiten im Sinne einer Mikrozephalie festgestellt. Die Mikrozephalie wurde in einem Fall in der 32., in zwei Fällen in der 35. Schwangerschaftswoche festgestellt. In einem Fall war der genaue Zeitpunkt der Feststellung den Eltern nicht erinnerlich. In einem weiteren Fall wurde der Verdacht auf einen offenen Rücken bzw. eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte geäußert, wobei sich beides nach Geburt des Kindes nicht bestätigte. In 8 von diesen 29 Schwangerschaften wurde zusätzlich zu der Beurteilung des Gehirns im Rahmen der Trimesterscreeninguntersuchung zusätzlich ein spezielles Ultraschallverfahren zur Beurteilung von Gehirn und Kleinhirn angewendet. In 4 Fällen geschah dies aufgrund der Erkrankung eines älteren Geschwisterkindes, in den übrigen 4 Fällen führten ein Gestationsdiabetes, ein höheres Alter der Schwangeren und eine, in der unteren Norm liegende Fruchtwassermenge zu der Durchführung einer weiterführenden Diagnostik. In einem Fall war der Mutter nicht bekannt, warum eine spezielle Ultraschalldiagnostik angewendet worden war. In lediglich einer Untersuchung wurde eine Flüssigkeitsansammlung am Cerebellum auffällig. Alle anderen Untersuchungen zeigten keinerlei pathologischen Befunde des Gehirns oder Kleinhirns. Aufgrund der Diagnose PCH 2 bei einem älteren Geschwisterkind wurde in einer Schwangerschaft zusätzlich zu einer allgemeinen und einer speziellen Ultraschalluntersuchung ein kernspintomographische Untersuchung in der 21. Schwangerschaftswoche durchgeführt. In dieser zeigte sich die Größe der Cisterna magna im oberen Normalbereich, ansonsten war die MRT-Aufnahme ohne weitere pathologische Befunde.

3.2 Geburt

Die Kinder wurden im Durchschnitt zwischen der 39. und 40. Schwangerschaftswoche geboren (Mittelwert: 39,8; Std.-Abweichung: 1,4). Die

kürzeste Schwangerschaft endete in der 36. Schwangerschaftswoche, die längste in der 42. Schwangerschaftswoche. 2 Kinder waren Frühgeborenen der jeweils 36. Schwangerschaftswoche. 24 Kinder kamen durch eine natürlich Geburt zur Welt, 9 Kinder durch eine Sectio caesarea. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3378,8 g (Std.-Abweichung: 517,5), dies entspricht einem SDS-Wert von -0,25 (Std.-Abweichung: 0,96). Die mittlere Körperlänge bei der Geburt betrug 51,4 cm (Std.-Abweichung: 2,7), woraus sich ein mittlerer SDS-Wert von -0,19 (Std.-Abweichung: 1,04) ergibt und der mittlere Kopfumfang unmittelbar nach der Geburt lag bei 33,5 cm (SD-Abweichung: 1,5), was einem mittleren SDS-Wert von -1,23 (Std.-Abweichung: 0,89) entspricht.

Der Wert des Nabelarterien-pH lag von 25 Kindern vor, der Mittelwert betrug 7,28 (Std.-Abweichung:0,08).

Tabelle 8 APGAR- Werte

APGAR-Wert	nach 1 Minute	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten
Anzahl vorliegender Angaben	18	27	26
durchschnittlicher Wert	8,2	9,2	9,6
Std.-Abweichung	1,4	1,0	0,6

Insgesamt mussten 20 Kinder nach ihrer Geburt in eine Kinderklinik verlegt werden. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug hierbei 15 Tage. Bei zwei Kindern war eine kurzfristige Beatmung (unter 2 Tagen) nach der Geburt erforderlich. Bei der Angabe von Gründen für die Verlegung in eine Kinderklinik unmittelbar nach der Geburt, waren Mehrfachnennungen möglich. Hauptgründe für eine Verlegung waren Atemprobleme, Fütterschwierigkeiten und Auffälligkeiten im Bewegungsmuster, wie beispielsweise muskuläre Hyper- oder Hypotonien, Myoklonien, Zitterigkeit etc. Die Gründe für die Weiterbehandlung nach der Geburt in einer Kinderklinik sind in Tabelle 9 nochmals

zusammengefasst. Unter Sonstiges finden sich vereinzelte Gründe, wie zum Beispiel Hypoglykämien (1/20), vermehrter Schlaf/schwere Erweckbarkeit (3/20), eine Claviculafraktur (1/20), rezidivierenden Bradykardien (1/20), starker Husten (1/20) und eine Nachbehandlung aufgrund einer Streptokokkeninfektion der Mutter (1/20).

Tabelle 9 Gründe für die Weiterbehandlung in einer Kinderklinik unmittelbar nach der Geburt

Grund für Weiterbehandlung in einer Kinderklinik	Anzahl der Kinder, die u.a. aufgrund dieses Symptoms unmittelbar nach der Geburt in einer Kinderklinik behandelt wurden
Atemprobleme	14/20
Fütterschwierigkeiten	10/20
Auffälligkeiten im Bewegungsmuster	17/20
davon muskuläre Hypertonie	7/17
davon Myoklonien	6/17
Allgemeine Anpassungsstörung	2/20
Sonstige	8/20

3.3 Symptome in der Neonatalperiode

In der Neugeborenenperiode, vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 28. Lebenstag, wurden 32 von 33 Kindern durch eines oder mehrere der in Tabelle 10 aufgelisteten Symptome auffällig. Lediglich eines der Kinder zeigte im ersten Lebensmonat keinerlei Symptome. Insgesamt 24 Kinder wurden unter anderem oder ausschließlich durch Symptome auffällig, die unter „Sonstige“ gelistet sind, hierbei waren Mehrfachnennungen möglich. Das häufigste hier genannte Symptom waren Apnoen in sieben Fällen, außerdem traten Bradypnoen oder Unregelmäßigkeiten der Atmung (insgesamt wurde in 11 Fällen von Atemproblemen berichtet), Hyperexzitabilität und Reflux auf.

Tabelle 10 Symptome in der Neonatalperiode. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.

Symptome	Gesamt (n=33)
Füttlrschwierigkeiten (Dauer einer Mahlzeit > 30min)	28/33 (84,8%)
Füttlrschwierigkeiten, die eine Sondenernährung nötig machten	13/32 (40,6%)
Unruhe/Irritabilität	21/33 (63,6%)
muskulärer Hypertonus	16/31 (51,6%)
muskulärer Hypotonus	4/32 (12,5%)
Wechselnder Muskeltonus	6/30 (20%)
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	24/33 (72,7%)

3.4 Überleben

Die 9 verstorbenen Kinder starben im Mittel mit 6 Jahren und 7 Monaten (79 Monate; Std-Abweichung: 57,9; Median: 91 Monate; 25%-Quantil: 17; 75%-Quantil: 107). Unter den verstorbenen Kindern waren 3 Mädchen und 6 Jungen. Das jüngste Kind starb im Alter von 7 Monaten, das älteste im Alter von 15 Jahren und 6 Monaten. Todesursachen waren (nächtliches) Ersticken in 4 Fällen, Hypothermie, ein Multiorganversagen unklarer Ursache und ein Krampfanfall mit Apnoen in je einem Fall. Ein Kind starb nach einer schweren Pneumonie, ein weiteres wurde tot im Bett gefunden. Die offizielle Diagnose lautete Asystolie unklarer Ursache, wobei nie eine Obduktion durchgeführt worden war. Der Altersdurchschnitt der 24 nicht verstorbenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 7 Jahre und 9 Monate (93 Monate, Std.-Abweichung: 67,2; Median: 80,5; 25%-Quantil: 32,25; 75%-Quantil: 124,5). Das jüngste Kind war 12 Monate, das älteste 19 Jahre und 6 Monate alt. Das

Geschlechterverhältnis der nicht verstorbenen Kinder Jungen zu Mädchen war 1:1,18 (11 Jungen, 13 Mädchen).

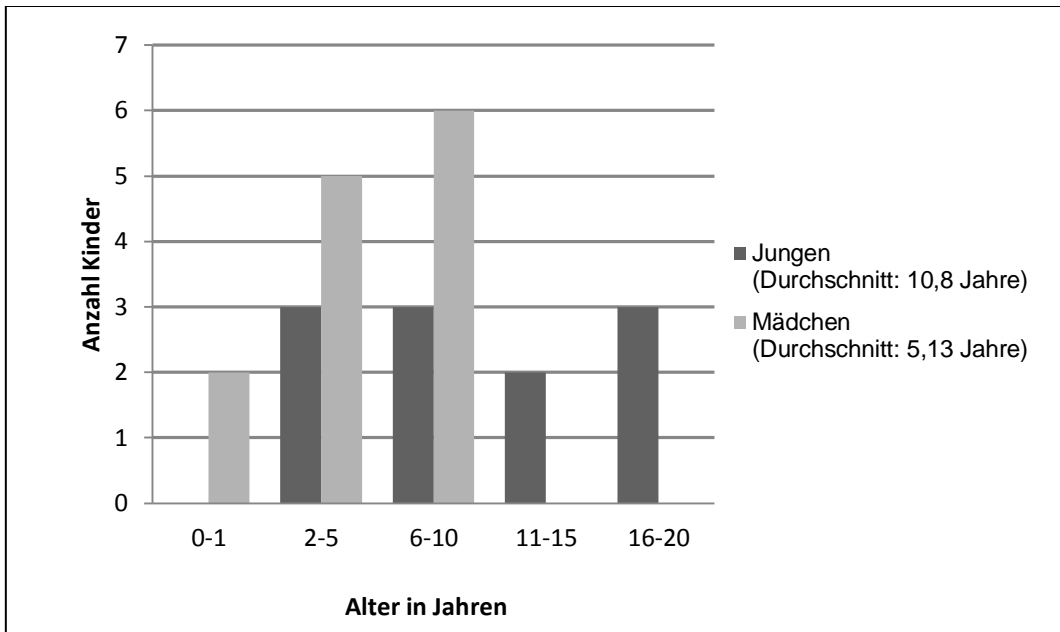


Abbildung 3 Altersverteilung der nicht verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung (n=24)

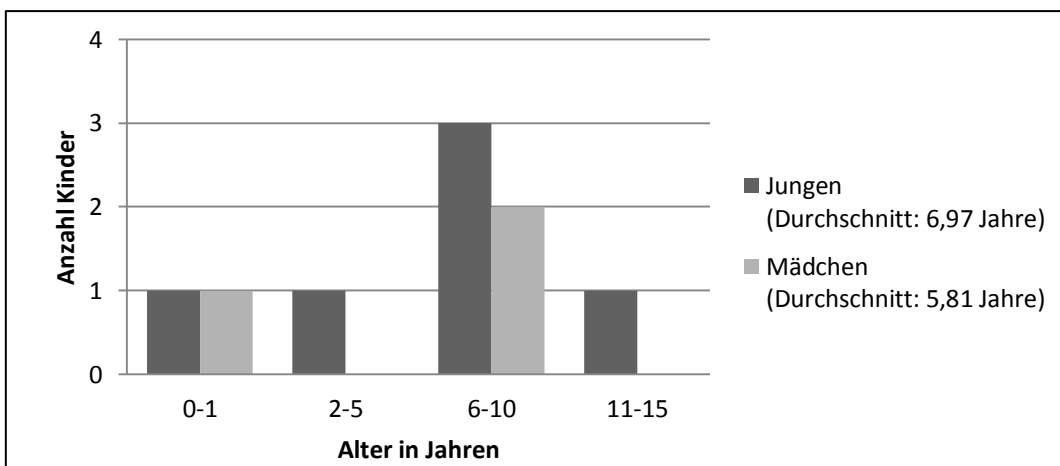


Abbildung 4 Altersverteilung der verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt des Todes (n=9)

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen Kaplan-Meier-Schätzer-Überlebenskurven. Hierzu wurden 2 Untergruppen der teilnehmenden Kinder gebildet:

1. Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 5 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abbildung 5; n=26; davon 3 verstorben)

2. Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 10 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abbildung 6; n=15; davon 8 verstorben)

Aus den Kurven ist die Anzahl der Kinder abzulesen, die in einem Alter von 5 bzw. 10 Jahren noch leben. Es ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,5%. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 46,7%.

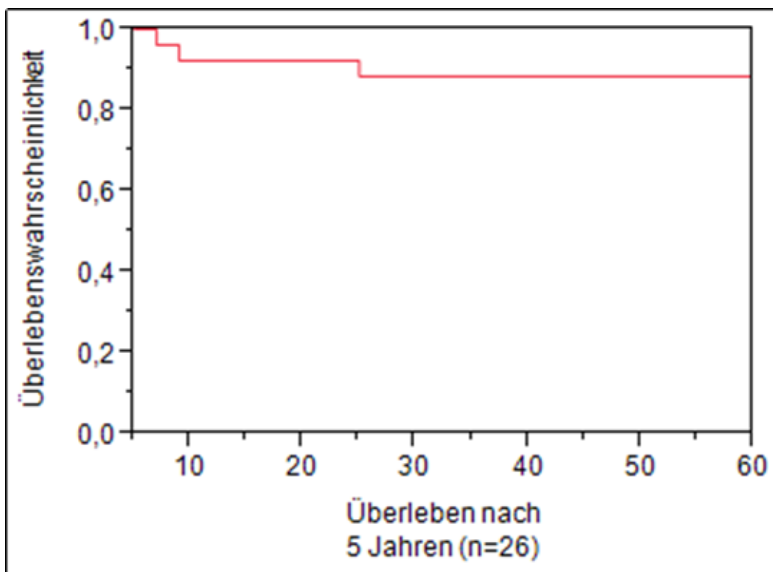


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 5 Jahren (Angabe in Monaten).

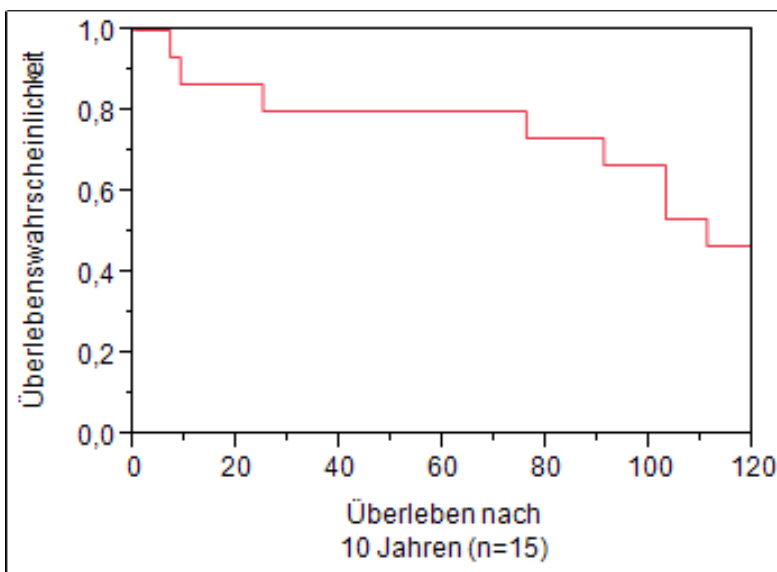


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 10 Jahren (Angabe in Monaten).

3.5 Erste Anzeichen für eine schwerwiegende Entwicklungsstörung

Rückblickend gaben die Eltern an, die ersten Anzeichen für eine schwerwiegende Entwicklungsstörung ihrer Kinder im Alter von 1,4 Monaten (Std.-Abweichung: 1,6) wahrgenommen zu haben. In 16 Fällen waren diese Anzeichen schon vom Zeitpunkt der Geburt an vorhanden. Die ersten Symptome, die von den Eltern rückblickend als erste Anzeichen für die Erkrankung ihrer Kinder angesehen wurden, sind im Folgenden aufgelistet. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 11 erste Auffälligkeiten, die auf das Vorliegen einer Entwicklungsstörung hindeuteten; n=33

Auffälligkeit	Anzahl der Kinder	Auffälligkeit	Anzahl der Kinder
Entwicklungsretardierung	15	Apnoen/ unregelmäßige Atmung	5
Fütterschwierigkeiten	13	Krampfanfälle	4
Auffälligkeiten im Bewegungsmuster	10	Reflux/ vermehrtes Erbrechen	2
Myoklonien/Zittrigkeit/Hyperexzitabilität	10	Mikrozephalie	2
Muskuläre Hypertonie	6	Wachstumsretardierung	2
Unruhe/vermehrtes Schreien	6	Muskuläre Hypotonie	1

3.6 Symptome nach der Neonatalperiode

Abgefragt wurden 12 für die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2 typische Symptome. Aus Tabelle 12 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 12 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
Füttlernschwierigkeiten	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

Tabelle 13 Von ärztlicher Seite diagnostizierte Symptome nach der Neonatalperiode; n=33, davon 17 männlichen Geschlechts (Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben)

Symptom	diagnostiziert
Reflux	23/29
Epilepsie	23/29
Hoden nicht dauerhaft deszendiert	8/10
Vorkommen einer Rhabdomyolyse	1/28

3.6.1 Verdauung

3.6.1.1 Fütterschwierigkeiten

Insgesamt traten Fütter- oder Schluckschwierigkeiten bei allen 33 untersuchten Patienten auf, allerdings sistierten diese in 2 Fällen. Die Altersverteilung des Auftretens und Sistierens ist in Abbildung 7 grafisch dargestellt. Die hier

aufgetragenen Werte sind absolute Werte, daher fallen verstorbene Kinder ab dem Zeitpunkt ihres Todes aus der Grafik. Außerdem werden in der jeweiligen Altersgruppe lediglich diejenigen Kinder betrachtet, die zum Erhebungszeitpunkt das entsprechenden Alter bereits erreicht bzw. überschritten hatten, wodurch sich die abnehmende Fallzahl mit zunehmendem Alter ergibt. Kinder, die ein gewisses Alter noch nicht erreicht haben bzw. vor Erreichen eines gewissen Alters verstorben sind und Kinder, deren Eltern keine Angabe zu dieser Frage machen konnten, erscheinen unter dem Punkt „keine Wertung möglich“. Im Fall der Fütterschwierigkeiten zeigen die absoluten Zahlen an, dass bei 32 Kindern bis zum Alter von 6 Monaten Fütterschwierigkeiten oder Schluckstörungen aufgetreten sind. In einem Fall konnte zum Alter des Auftretens der Fütterschwierigkeiten keine Angabe gemacht werden, sodass dieses Kind in der Grafik ebenfalls unter „keine Wertung möglich“ erscheint. Ab dem Alter von 24 Monaten wurde in 2 Fällen angegeben, dass keine weiteren Probleme mehr mit dem Füttern bestünden bzw. diese sich aus Sicht der Eltern auf ein minimales Maß reduziert hätten und im weiteren Verlauf auch nicht wieder aufgetreten seien. Dass in der Grafik ab einem bestimmten Alter trotzdem 0 Kinder ohne Fütterschwierigkeiten auftreten, ist dadurch zu erklären, dass die betreffenden 2 Kinder das entsprechende Alter noch nicht erreicht haben und daher ab einem gewissen Alter nicht mehr in der Grafik erscheinen. Die Eltern gaben in diesen 2 Fällen an, dass es ihren Kindern 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. Im Durchschnitt traten die Fütterschwierigkeiten im Alter von 0,5 Monaten (Std.-Abweichung: 1,5) auf. In den 2 Fällen, in denen die Fütterschwierigkeiten wieder aufhörten, waren die Kinder jeweils 24 Monate alt.

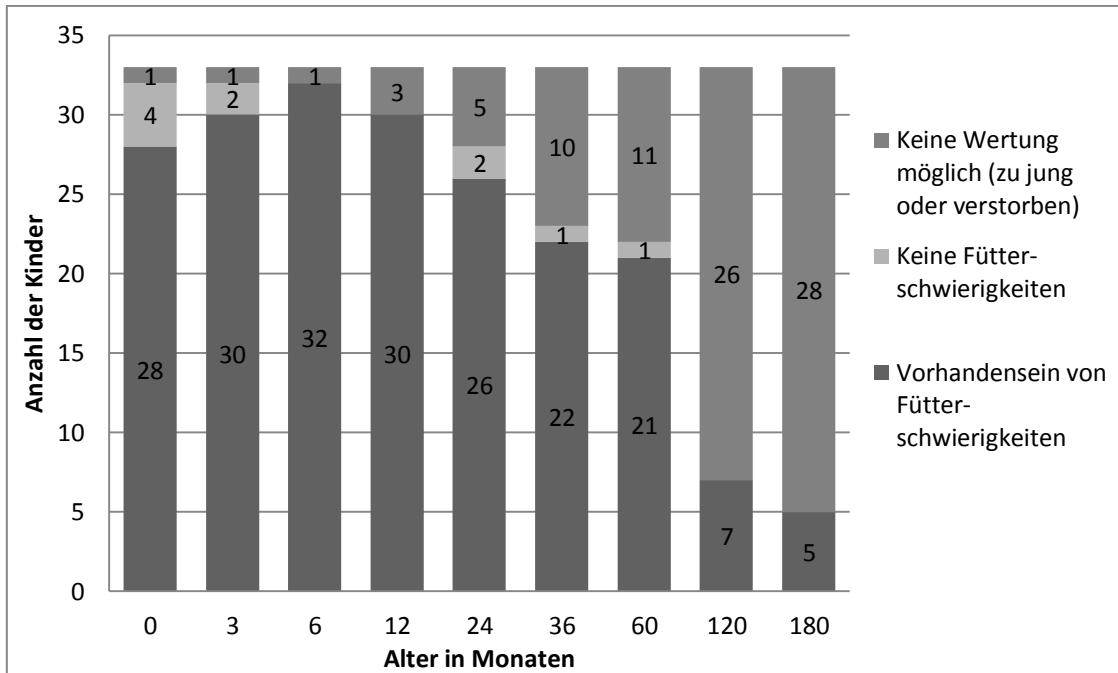


Abbildung 7 Absolute Anzahl der Kinder, die in einem bestimmten Alter das Symptom Fütter-schwierigkeiten zeigten

3.6.1.2 Vermehrtes Erbrechen und Reflux

Insgesamt zeigten 31 Kinder vermehrtes Erbrechen, in 11 Fällen besserte sich dieses im Verlauf auf eine Häufigkeit kleiner einmal pro Woche. Im Alter zwischen 30 und 60 Monaten zeigten 24 Kinder das Symptom „vermehrtes Erbrechen“. Ab dem Alter von 6 Monaten trat vermehrtes Erbrechen bei den ersten Kindern nicht mehr auf, während es bei anderen bis zum Alter von 5 Jahren neu auftrat. Im Durchschnitt trat das Symptom „vermehrtes Erbrechen“ im Alter von 9,5 Monaten (Std.-Abw.: 16,1) auf, in den 11 Fällen, in denen vermehrtes Erbrechen wieder verschwand tat es dies im Durchschnitt im Alter von 49,7 Monaten (Std.-Abw.: 31,8). In 21 Fällen wurde eine durchschnittliche Häufigkeit des Erbrechens von mehr als einmal pro Tag angegeben, diese Angaben beziehen sich in den 11 Fällen, in denen das Symptom sistierte auf die Zeit vor dem Sistieren, in den anderen 20 Fällen auf die aktuelle Häufigkeit. 8 Kinder erbrachen sich häufiger als einmal in der Woche aber seltener als einmal pro Tag, 2 Kinder zeigten ein Auftreten des Erbrechens lediglich einmal pro Woche. In 29 Fällen wurden in Arztbriefen Angaben zum Thema Reflux gemacht, dieser wurde in 23 Fällen diagnostiziert. Bei den 6 Fällen, in denen

kein Reflux diagnostiziert wurde, handelte es sich um 4 Jungen, von denen zwei bereits verstorben sind (verstorben im Alter von 6 Jahren bzw. 9 Monaten) und 2 Mädchen. Das durchschnittliche Alter der lebenden Kinder ohne einen diagnostizierten Reflux war 4 Jahre und 10 Monate. Allerdings gaben die Eltern dieser 6 Kinder lediglich in einem Fall an, kein vermehrtes Erbrechen im Sinne der Fragestellung bei ihrem Kind beobachtet zu haben. In dem einen weiteren Fall, in dem von den Eltern das Auftreten von vermehrtem Erbrechen verneint wurde, wurde im Alter von 19 Jahren eine Fundoplicatio aufgrund eines diagnostizierten gastroösophagealen Reflux durchgeführt.

3.6.1.3 Obstipation

Eine Obstipation im Sinne der Fragestellung trat bei 19 Kindern auf, 14 Kinder hatten keine Probleme mit Obstipationen. Bei allen Kindern, bei denen eine Obstipation einmal aufgetreten war, blieb diese auch bestehen. Nach möglichen Ursachen befragt, gaben die Eltern in 4 Fällen an, dass ihre Kinder seit der Umstellung von (Mutter-)Milch auf andere Nahrung Probleme mit dem Stuhlgang hatten, in 4 anderen Fällen wurde eine Umstellung der Medikation in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Erstauftreten der Verdauungsprobleme gesetzt. Außerdem vermuteten zwei Elternpaare, dass eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr ebenfalls zu dem meist harten und seltenen Stuhlgang beigetragen habe. Regelmäßiges, d.h. mehr als zwei Mal wöchentliches, Abführen mit Medikamenten, welche entweder oral oder rektal verabreicht werden, war bei 15 der 19 Kinder mit Obstipation nötig. Bei 7 Kindern war dies 1-2 mal täglich nötig, bei 2 Kindern mehr als 2 mal täglich, bei 4 Kindern lediglich jeden 2 Tag oder seltener. In 2 Fällen wurden keine genauen Angaben zur Häufigkeit des Abführens gemacht. Hierfür verwendete Medikamente (Mehrfachnennungen waren möglich) sind Lecicarbon®-Suppositorien (in 5 Fällen), 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; Std.-Abweichung: 44,3).

3.6.2 dyskinetische Bewegungsstörung und Krampfanfälle

3.6.2.1 *ausfahrende/ choreatische Bewegungen*

In 29 Fällen wurden ausfahrende/ choreatische Bewegungen beobachtet. In den 3 Fällen, in denen derartige Bewegungen nicht vorkamen und in dem einen Fall, in dem eine Angabe zu choreatischen Bewegungen nicht sicher möglich war, gaben die Eltern an, dass die Kinder eher wenig Bewegungen zeigten und bei einem stark erhöhten Grundtonus insbesondere die Extremitäten überwiegend in einer flektierten Haltung hielten. Insgesamt traten also bei allen der untersuchten 33 Kinder Bewegungsstörungen auf, allerdings nur bei 29 Kindern Bewegungsstörungen im Sinne der Fragestellung nach ausfahrenden 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. Die ausfahrenden, unkoordinierten Bewegungen wurden meist unmittelbar nach der Geburt oder innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auffällig. Im Mittel wurde ein Alter von 3,8 Monaten (Std.-Abweichung 4,2) für den Beginn der pathologisch vermehrten und unkoordinierten Bewegungen angegeben. Ein Sistieren konnte in keinem Fall beobachtet werden, weder bei den Kindern mit überwiegend ausfahrenden, vermehrten Bewegungen noch bei jenen, bei welchen die Spastik im Vordergrund stand. In den Arztbriefen wurde zusätzlich in 10 Fällen von einem muskulären Hypertonus berichtet, von einem muskulären Hypotonus in keinem Fall.

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. Insgesamt traten dystone Attacken im Sinne der Fragestellung bei 11 Kindern bis zum Alter von 6 Jahren auf, bei älteren Kindern kam es zu keinem Neuauftreten dieses Symptoms mehr, allerdings konnte in einem Fall keine Altersangabe über den Beginn des Symptoms gemacht werden. Von den 11 Fällen, in denen dystone Attacken beschrieben wurden, verschwanden diese in 5 Fällen wieder, dies geschah im Alter zwischen 2 und 8 Jahren. 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 Antra mups®, beschrieben.

Abbildung 8 zeigt das Auftreten des Symptoms dystone Attacken in Abhängigkeit vom Alter für die 10 Kinder, die unter diesem Symptom leiden bzw. litten. 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.

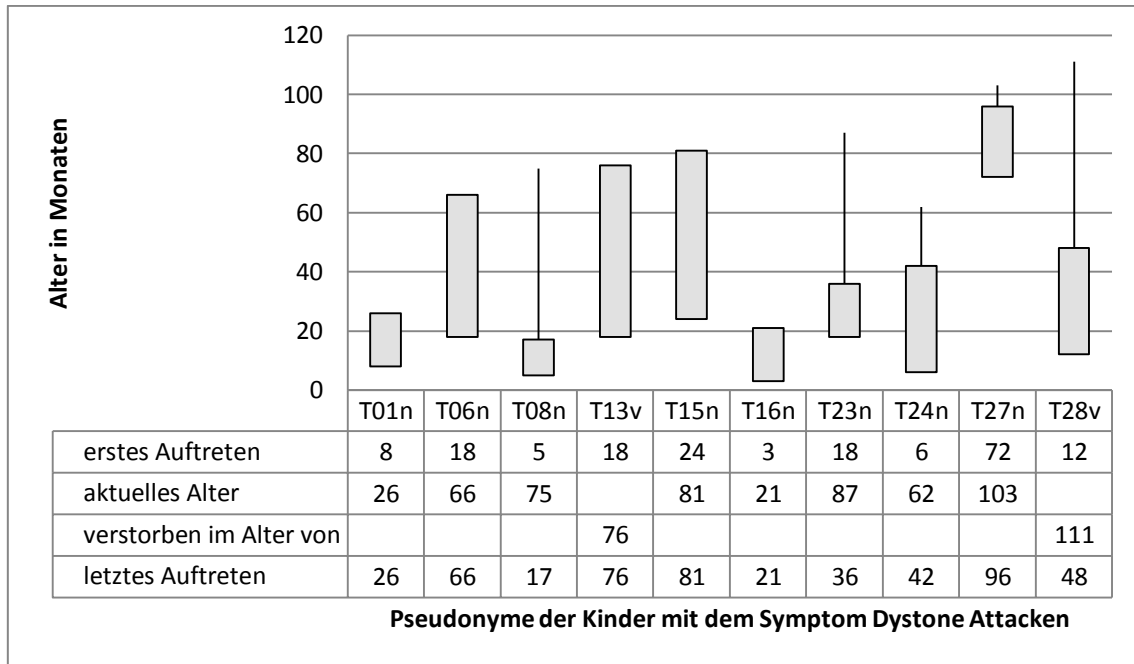


Abbildung 8 Darstellung des Auftretens des Symptoms dystone Attacken in Abhängigkeit vom Alter in Monaten, n=10

3.6.2.3 Epileptische Anfälle

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 (29,2 Monate; Std.-Abweichung: 28,4) auf. Vier der sieben Kinder bei denen keine epileptischen Anfälle aufgetreten waren, waren zum Zeitpunkt der Umfrage erst zwischen 12 und 28 Monaten alt, ein Kind war bereits im Alter von 7 Monaten verstorben ohne je durch epileptische Anfälle auffällig geworden zu sein. Einen graphischen Überblick über den zeitlichen Verlauf des Anfallsleidens aller Kinder, die unter epileptischen Anfällen litten, gibt Abbildung 9. In 24 Fällen konnte die Diagnose Epilepsie mittels EEG bestätigt werden. 6 Kindern wurde bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Diagnose Epilepsie nicht gestellt. In 3 Fällen wurden in den Arztbriefen keine Angaben bezüglich eines Anfallsleidens gefunden bzw. lagen die Arztbriefe nicht vor. Die epileptischen Anfälle wurden sowohl inter- als auch intraindividuell als sehr vielfältig beschrieben. Neben generalisierten tonisch- klonischen Anfällen, traten auch Absencen und atone Anfälle auf. In 3 der 7 Fälle, die bisher nicht

durch typische Anfälle auffällig wurden, sind sich sowohl die Eltern als auch die Ärzte nicht sicher, ob es sich bei Phasen starker Unruhe oder Zitterns um typische Bewegungen im Rahmen der Grunderkrankung oder um Krampfanfälle handelt. Ein Sistieren der Krampfanfälle konnte in zwei Fällen durch eine medikamentöse Einstellung mit Luminal® bzw. Sirdalut® und Temesta® erreicht werden. In einem Fall wurde das Sistieren der Anfälle von den Eltern in unmittelbarem Zusammenhang mit der Anlage einer PEG-Sonde und einer damit einhergehenden gesteigerten Flüssigkeitszufuhr gebracht. Tabelle 14 zeigt wirksame und unwirksame Medikamente bei der Einstellung der Epilepsie von an PCH 2 erkrankten Kindern, wobei wirksam lediglich in drei Fällen eine komplette Anfallsfreiheit bedeutet, in den anderen Fällen führten die Medikamente lediglich zu einer Verringerung der Anfallshäufigkeit. Die Handelsnamen sind lediglich angegeben, wenn diese ausdrücklich von den Eltern genannt wurden, in den anderen Fällen ist ausschließlich der Wirkstoff genannt.

Tabelle 14 Wirksame und unwirksame Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei PCH 2 (Mehrfachnennungen waren möglich). PEG=perkutane endoskopische Gastrostomie

Medikament Wirkstoffname	Medikament Handelsname	erfolgloser Behandlungs- versuch	Behandlungserfolg im Rahmen einer Dauermedikation	Behandlungs- erfolg im Notfall
keine Angabe		10	1	
Baclofen	Lioresal®	0	1	0
Carbamazepin	Timonil®	1	2	0
Chloralhydrat		1	1	0
Clobazam	Frisium®	5	1	0
Clonazepam	Rivotril®	0	3	0
Diazepam	Valiquid®	3	2	5
Ehtosuximid	Suxilep®	1	0	0
Gabapentin		1	0	0
Kaliumbromid	Dipro-BE mono®	1	0	0
Lamotrigin	Lamictal®	2	1	0

Levetiracetam	Keppra®	6	2	0
Lorazepam	Tavor®/ Temesta®	1	1	1
Midazolam	Dormicum®	0	0	1
Oxcarbazepin	Trileptal®	3	1	0
Phenobarbital	Luminal®/ Luminal- etten®/ Aphenyl- barbit®	4	11	0
Phenytoin		1	0	0
Pregabalin	Lyrica®	0	1	0
Primidon	Liscantin®	0	1	0
Rufinamid	Inovelon®	0	1	0
Sultiam	Ospolot®	2	2	0
Tizanidin	Sirdalut®	0	1	0
Topiramate	Topamac®/ Topamax®	1	6	0
Valproat	Ergenyl®/ Convulex®	3	3	0
Vigabatrin	Sabril®	2	1	0
PEG/ Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr		0	1	0

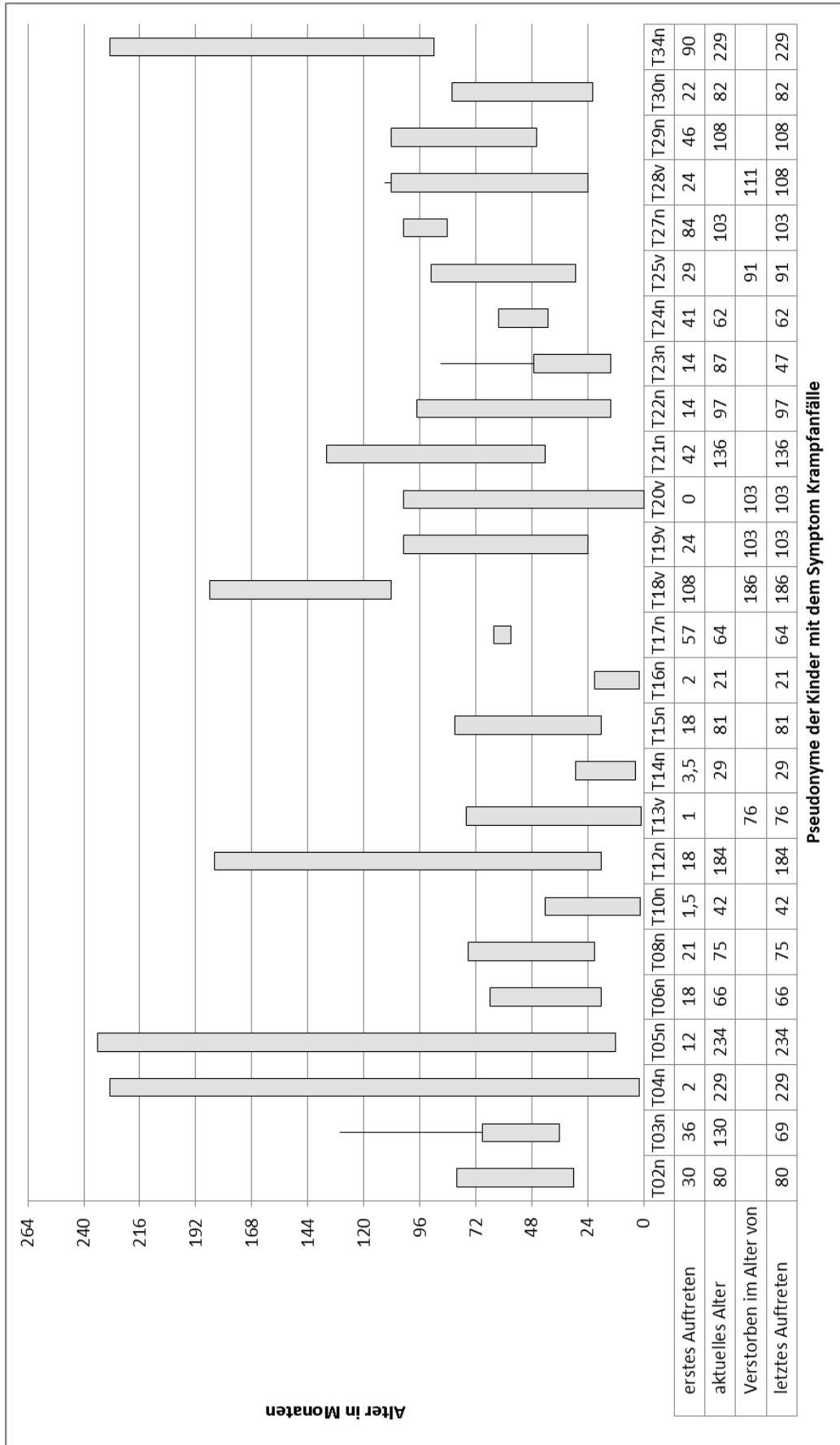


Abbildung 9 Darstellung des Auftretens des Symptoms epileptische Anfälle in Abhängigkeit vom Alter in Monaten; n=26

3.6.2.4 Auftreten eines Status epilepticus

Ein Status epilepticus trat bei 13 der 33 Kinder auf. Von den betroffenen 13 Kindern hatten 9 Kinder ein Mal in ihrem Leben einen Status epilepticus, 3 Kinder zwei Mal und ein Kind drei Mal. 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 (46,9 Monate; SD-Abweichung: 34,6, Maximum: 12 Jahre, Minimum: 3 Monate). Eine medikamentöse Unterbrechung des Status epilepticus war bei 5/13 Kindern nicht möglich, bei einem der 5 half allerdings die Gabe von Sauerstoff. Diazepam zeigte in drei dieser Fälle keine Wirkung, in dem andern Fall konnte mit Atosil® (Promethazin) nicht die gewünschte Wirkung erzielt werden. In den anderen 8/13 Fällen konnte durch die alleinige Gabe von Diazepam (2 Fälle) oder Diazepam in einer Kombination mit Phenobarbital (2 Fälle), mit Rivotril® (Clonazepam) (1 Fall), mit Chloralhydrat (1 Fall) oder mit Temesta® (Lorazepam) (1 Fall) eine Beendigung des Status epilepticus erzielt werden. In einem Fall half Midazolam.

3.6.3 Infekte und Temperaturregulationsstörung

3.6.3.1. vermehrte Infekte

17 der 33 Kinder zeigten vermehrte Infekte im Sinne der Fragestellung (> 5 Infekte /halbes Jahr). 16 Kinder zeigten zu keinem Zeitpunkt eine erhöhte Infektanfälligkeit. Die vermehrten Infekte ihrer Kinder fielen den Eltern im Mittel in einem Alter von 14,4 Monaten (Std.-Abweichung: 16,6) auf. 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). In 7 der 17 Fälle mit vermehrten Infekten, wurden dies mit zunehmendem Alter seltener (Mittelwert für das Sistieren des Symptoms: 63,3 Monate, Std.-Abweichung: 16,6). In 2 dieser 7 Fälle, in denen die Häufigkeit der (Aspirations-)Pneumonien zurückging, war dies nach der Anlage einer PEG-

Sonde der Fall, in einem weiteren Fall wurde der Schluckvorgang mit Hilfe einer Gaumenplatte verbessert und damit das Aspirationsrisiko gesenkt, was ebenfalls zu einer deutlichen Abnahme der Pneumonien führte.

3.6.3.2 Temperaturregulationsstörung

Temperaturregulationsstörungen traten bei 22/33 Kindern auf. Eine Hypothermie wurde lediglich in 2 Fällen beschrieben, in einem Fall trat diese ohne erkennbare Ursache unmittelbar nach der Geburt auf und führte zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. In dem anderen Fall führte eine zunehmend fallende Körpertemperatur, die mit medizinischen Maßnahmen nicht stabilisiert werden konnte, zum Tod des betreffenden Kindes im Alter von 15,5 Jahren. 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.

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 zunehmenden Alter wieder. Das mittlere Alter für das Auftreten von Einschlafstörungen betrug 7,3 Monate (Std.-Abweichung: 19,7). In den 12 Fällen, in denen das Symptom sistierte, waren die Kinder zum Zeitpunkt des Verschwindens der Einschlafstörungen im Mittel 5 Jahre alt (60,2 Monate; Std.-Abweichung: 36,1). Die 2 Kinder, bei denen keine Einschlafstörungen auftraten, waren zum Erhebungszeitpunkt 2 Jahre und 4 Monate bzw. 6 Jahre und 10 Monate alt. Abbildung 10 zeigt das Symptom Einschlafstörungen in Abhängigkeit vom Alter. In einem Fall war keine Wertung möglich, da das Kind zwar Einschlafstörungen hatte, diese ab einem gewissen Alter auch besser wurden, zu diesem Alter aber keine genauen Angaben gemacht werden konnten. Unter dem Punkt „keine Einschlafstörungen“ sind sowohl diejenigen Kinder zusammengefasst, die nie Einschlafstörungen hatten

(2 Fälle), als auch diejenigen, bei denen diese in einem gewissen Alter noch nicht oder nicht mehr aufgetreten sind. Die abnehmende Fallzahl mit zunehmendem Alter ergibt sich wiederum aus einer Kombination von Kinder, die ein gewisses Alter noch nicht erreicht bzw. vor dem Erreichen eines gewissen Alters verstorben sind.

Die Kinder, die Einschlafstörungen zeigten, brauchten im Mittel etwas über eine Stunde um einzuschlafen (Mittelwert: 70 min; Std.-Abweichung: 46,8).

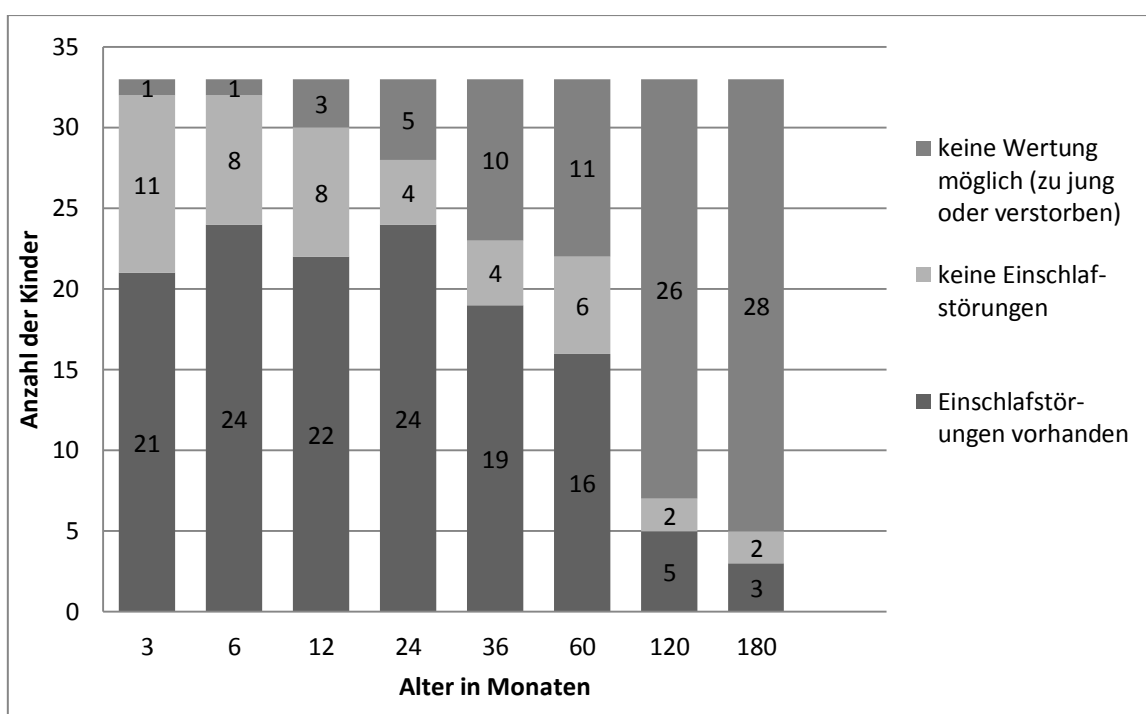


Abbildung 10 Absolute Anzahl an Kindern, die in einem bestimmten Alter das Symptom Einschlafstörung zeigten, n=33

3.6.4.2 Durchschlafstörung

Eine Durchschlafstörung entsprechend unserer Definition 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 (Std.-Abweichung: 6,7) 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; Std.-Abweichung: 33,8). Die mittlere Häufigkeit des

nächtlichen Erwachens betrug 3 Mal (Std.-Abweichung: 1,9), wobei vereinzelt bis zu 10 maliges 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 Pubertät und sexuelle Entwicklung

In 3 Fällen wurde in den Arztbriefen die sexuelle Entwicklung der Kinder erwähnt. Zwei Mädchen zeigten einen deutlich zu frühen Eintritt in die Pubertät mit einer prämaturnen Pubarche und Menarche im Alter von 6 Jahren bzw. einer beginnenden Pubesbehaarung im Alter von 2 Jahren. Bei einem weiteren Mädchen begann die Pubertät im Alter von 10 Jahren mit der Thel- und Pubarche. Bei den Jungen war in 8 von 10 Fällen in einem Alter zwischen 2 und 19 Jahren mindestens ein Hoden nicht deszendiert. Bei 2 Jungen waren

beide Hoden dauerhaft im Skrotum. In 7 Fällen waren diesbezüglich keine Angaben in den Arztbriefen zu finden. Ein Kind zeigte ein hypoplastisches männliches Genitale.

3.6.7 Krankenhausaufenthalte abgesehen von Operationen, Diagnosestellung und routinemäßigen Untersuchungen

Im Mittel mussten die Kinder 2 Mal (1,9 Mal; Std.-Abweichung: 1,8) pro Jahr ins Krankenhaus. Ein Hauptgrund für Krankenhausaufenthalte waren Infektionen des Tracheobronchialsystems, zumeist Bronchitiden oder (Aspirations-) Pneumonien. Mit zunehmendem Alter der Kinder nahmen die Krankenhausaufenthalte ab.

3.7 Diagnosestellung

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 zeigte sich abhängig vom Alter der Kinder bzw. ihren Geburtsjahrgängen. Bei den Kindern, die im Jahr 2008 (Entdeckung der der PCH 2 zugrundeliegenden Mutation) oder später geboren wurden, wurde die späteste Diagnose im Alter von 14 Monaten gestellt, im Mittel wurde die Diagnose bei diesen 8 Kindern im Alter von 6 Monaten gestellt. Bei den 12 zwischen 2003 und 2008 geborenen Kindern, war das älteste Kind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 20 Monate alt, im Mittel betrug das Alter zum Zeitpunkt der Stellung der Diagnose 12 Monate und bei den 14 vor 2003 geborenen Kindern, wurde die späteste Diagnose gestellt, als das betroffene Kind bereits 17 Jahre alt war, im Mittel waren die vor 2003 geborenen Kinder zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung ca.5 Jahre alt. In 4 Fällen wurde die Diagnose erst post mortem gestellt.

Die Diagnosestellung erfolgte meist aufgrund des Vorhandenseins eines oder mehrerer der für die PCH 2 typischen Symptome, in keinem Fall wurde eine Zufallsdiagnose gestellt. Die häufigsten Symptome, die zu der Diagnose PCH 2 führten, sind Abbildung 11 zu entnehmen (Mehrfachnennungen waren möglich). Zusätzlich wurden Krampfanfälle (4 Fälle), Apnoen bzw. eine unregelmäßige Atmung (6 Fälle) und in einem Fall ein hypoplastisches männliches Genitale genannt. In den 7 Familien, in denen 2 Geschwister an PCH 2 erkrankt sind,

war die Erkrankung des Geschwisterkindes oft ein Hauptgrund für die erneute Diagnosestellung von PCH 2, dies geschah in 6 Familien, weil das ältere Geschwisterkind bereits diagnostiziert war, in einer Familie wurde die Diagnose PCH 2 zuerst bei dem jüngeren Geschwisterkind und dann rückwirkend für sein älteres, bereits verstorbenes Geschwisterkind gestellt.

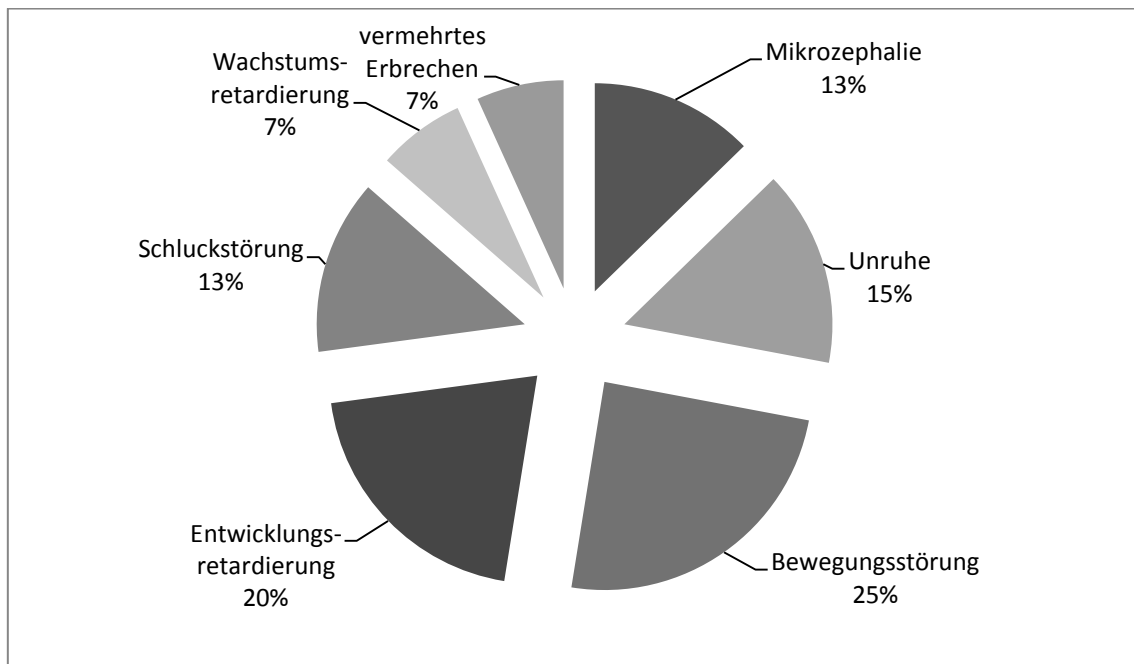


Abbildung 11 Symptome, die zur Diagnosestellung PCH 2 führten

Bei 32 der 33 Kinder wurden MRT-Aufnahmen des Schädels angefertigt. Das eine Kind, bei dem keine Aufnahmen angefertigt wurden, verstarb bereits im Alter von 7 Monaten, die Diagnose wurde post mortem gestellt, da ein später geborenes Geschwisterkind ebenfalls an PCH 2 erkrankt war. In diesen konnten nach Angaben der Eltern die PCH 2 typischen Veränderungen an Kleinhirn und Pons festgestellt werden. Im Rahmen der Studie konnten MRT-Aufnahmen von 26 Kindern angefordert und befundet werden. Alle zeigten neben einer cerebellären auch eine Hypoplasie des Pons. Zusätzlich zu den angefertigten MRT-Aufnahmen, wurden die Diagnosen von 31 der 33 Kinder molekulargenetisch gesichert. Zur Ansicht lagen uns hiervon 31 molekulargenetische Befunde vor, hierin zeigte sich in allen Fällen, die unter

europäischen PCH 2-Erkrankten vorherrschende homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN54-Gen auf Chromosom 17q25.

3.8 Entwicklung

Tabelle 16 zeigt alle erfragten Fähigkeiten mit der Angabe der Anzahl der Kinder und des medianen Alters, in dem ein Meilenstein erreicht wurde.

Tabelle 15 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	32/33	8	4	23

Bezugspersonen				
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

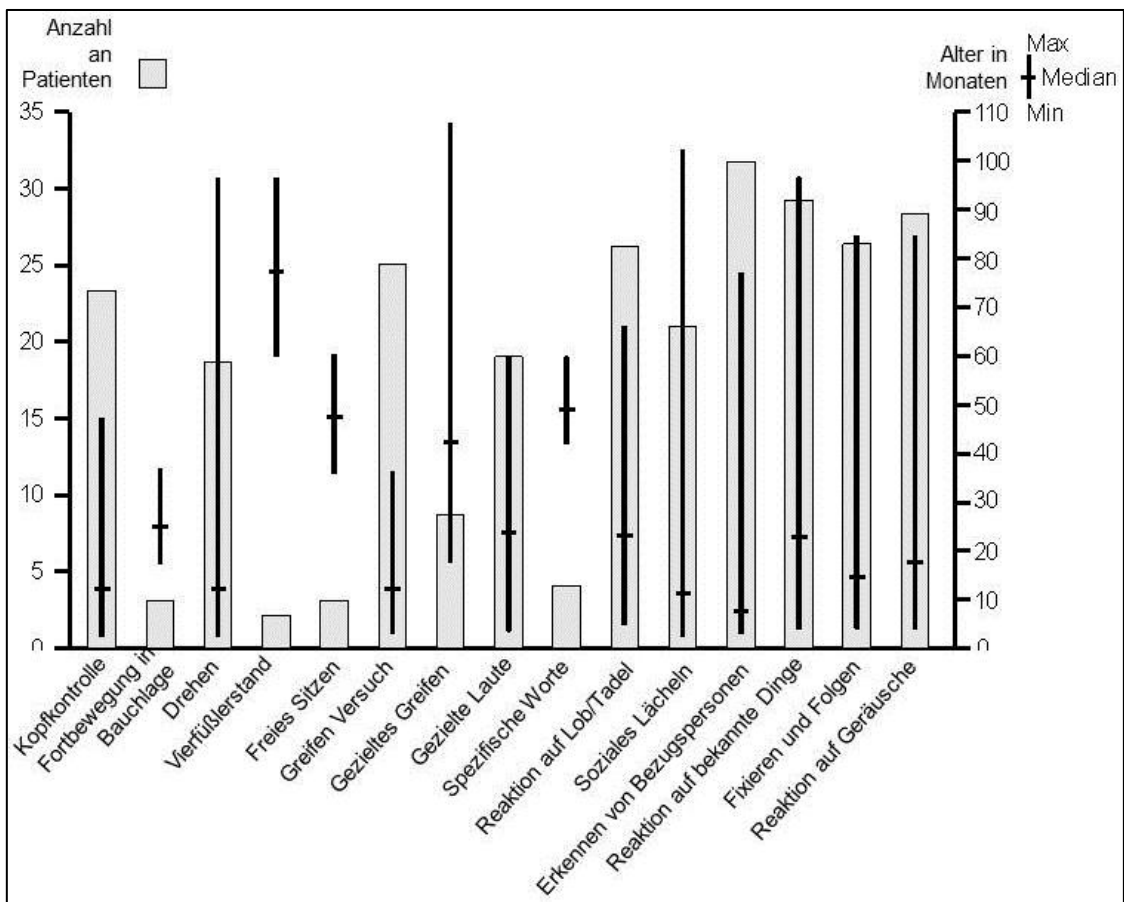


Abbildung 12 Erlernte Fähigkeiten in Abhängigkeit von Anzahl der Kinder und Alter

3.8.1 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 (75%-Quantil: 30; 25%-Quantil: 4) 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 (75%-Quantil: 24; 25%-Quantil: 7,5). 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.

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 (75%-Quantil: 24; 25%-Quantil: 8) zu beobachten. 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.

3.8.2 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 Worte 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 Worte 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.

3.8.3 Kognitive Fähigkeiten

Ein soziales Lächeln im Sinne von Zurücklächeln als Reaktion auf Angelächelt werden zeigten 24 Kinder (medianes Alter: 11 Monate; 75%-Quantil: 36; 25%-Quantil: 6). In einem Fall trat dieses ab einem Alter von 13,5 Jahren nicht mehr auf.

Insgesamt 32 Kinder erkannten ihnen bekannte bzw. vertraute Personen wie die Eltern und reagierten anders auf sie wie auf ihnen fremde Personen. Für den Beginn des Unterscheidens zwischen bekannten und unbekanntem Personen ergab sich ein medianes Alter von 8 Monaten (75%-Quantil: 23; 25%-Quantil: 4). Hierbei gaben die Eltern in 11 Fällen an, dass die Kinder ihnen vertraute Personen 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; 75%-Quantil: 30; 25%-Quantil: 6).

Das Fixieren von (interessanten, kontrastreichen) Dingen und das Verfolgen dieser Gegenstände, wenn sich diese bewegten war 26 Kindern ab einem medianen Alter von 14,5 Monaten (75%-Quantil: 36,25; 25%-Quantil: 6) möglich. Wobei hier nach Durchsicht der Arztbriefe ergänzt werden muss, dass sich die Gegenstände 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 (75%-Quantil: 24; 25%-Quantil: 6).

3.9 Somatische Daten

Abgefragt wurden die Körperlänge, das Körpergewicht und der Kopfumfang zu den 10 Vorsorgeuntersuchungen (U1-U9) im Kindesalter. Das Alter, in dem diese Vorsorgeuntersuchungen stattzufinden haben, ist festgeschrieben, wodurch eine gute Vergleichbarkeit erzielt wurde (siehe Tabelle 2).

Betrachtet wurden in allen Fällen die SDS-Werte, die Programme, die zur Berechnung herangezogen wurden, sind im Kapitel 2.3.5 genauer erläutert.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der betrachteten Kinder ab, dies ist zum einen darauf zu führen, dass Kinder ein gewisses Alter für eine Vorsorgeuntersuchung noch nicht erreicht haben oder vor dem Erreichen dieses Alters verstorben sind. Zusätzlich lagen nicht von allen Kindern, die ein bestimmtes Alter schon erreicht hatten auch Daten für alle 10 Vorsorgeuntersuchungen vor. Die Anzahl der betrachteten Kinder, sowie der mittlere SDS- Wert für die Körperlänge, das Körpergewicht, den frontooccipitalen Kopfumfang und den BMI können den Tabellen 16-19 entnommen werden. Außerdem ist den Tabellen zu entnehmen wie viele Kinder zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung mit einer PEG-Sonde versorgt waren. Kinder, die zwar eine PEG-Sonde hatten, von denen aber kein Wert vorlag, fallen aus dieser Wertung. Hieraus ergeben sich die unterschiedlichen Zahlen der Kinder mit PEG-Sonde zum Zeitpunkt einer bestimmten Untersuchung. Die Berechnung des Body-Mass-Index war erst ab der U3 möglich, da das Programm zum Berechnen der SDS-Werte, dass für die Werte der U1 und der U2 verwendet wurde, diese Funktion nicht besaß. Die den jeweiligen Tabellen angeschlossenen Abbildungen (Abb. 13-16) veranschaulichen diese nochmals. Insgesamt ist ein Abweichen sämtlicher SDS-Werte hin zu einem negativeren SDS-Wert für alle erhobenen Daten (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang) mit Ausnahme des BMI zwischen

dem Zeitpunkt der Geburt und der U9-Vorsorgeuntersuchung im Alter von 5 Jahren zu verzeichnen. Lediglich der SDS-Wert für den Body-Mass-Index lag zum Zeitpunkt der U9 nicht unterhalb von -2, tat dies allerdings bei den Untersuchungen U6, U7a und U8. Die Abnahme der SDS-Werte ist am deutlichsten beim Kopfumfang, welcher zum Zeitpunkt der U1 mit einem mittleren SDS-Wert von -1,23 zwar bereits niedrig war, allerdings nicht im pathologischen Bereich lag. Zum Zeitpunkt der U9 lagen uns noch 11 Werte für den Kopfumfang vor, hier betrug der mittlere SDS-Wert des Kopfumfanges lediglich noch -5,58. Der höchste SDS-Wert zu diesem Zeitpunkt betrug -2,95 und liegt damit schon deutlich unter -2. Der niedrigste betrug -8,84. Allerdings konnte zwischen der U7 und der U9 eine Stabilisierung des durchschnittlichen SDS-Wertes beobachtet werden. Während der Wert in den 2 Jahren von der U1 bis zur U7 von -1,23 auf -5,87 abfiel, stieg er in den weiteren 3 Jahren bis zur U9 sogar leicht an, von -5,87 auf -5,58. Auch beim Körpergewicht und der Körperlänge zeigte sich eine zunehmende Negativierung der mittleren SDS-Werte von knapp unter 0 (Körpergewicht: -0,25; Körperlänge: -0,19) hin zu Werten, die in den pathologischen Bereich von kleiner -2 fallen (Körpergewicht: -2,51; Körperlänge: -2,14).

Tabelle 16 SDS-Werte für die Körperlänge zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U7a	U8	U9
Anzahl (mit PEG)	33 (0)	25 (0)	29 (0)	27 (0)	26 (2)	27 (3)	24 (7)	10 (3)	16 (6)	14 (5)
SDS- Mittelwert	-0,19	-0,38	-0,28	-0,37	-0,44	-1,06	-1,43	-1,78	-1,92	-2,14
Std.-Abweichung	1,04	1,07	1,15	1,25	1,09	1,25	1,24	1,34	1,64	1,46
SDS-Wert < -2,0 (mit PEG)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	3 (0)	2 (0)	3 (0)	6 (1)	5 (1)	9 (4)	9 (3)
SDS-Wert > 0,0 (mit PEG)	16 (0)	12 (0)	13 (0)	10 (0)	9 (2)	5 (0)	3 (1)	1 (0)	3 (2)	2 (2)

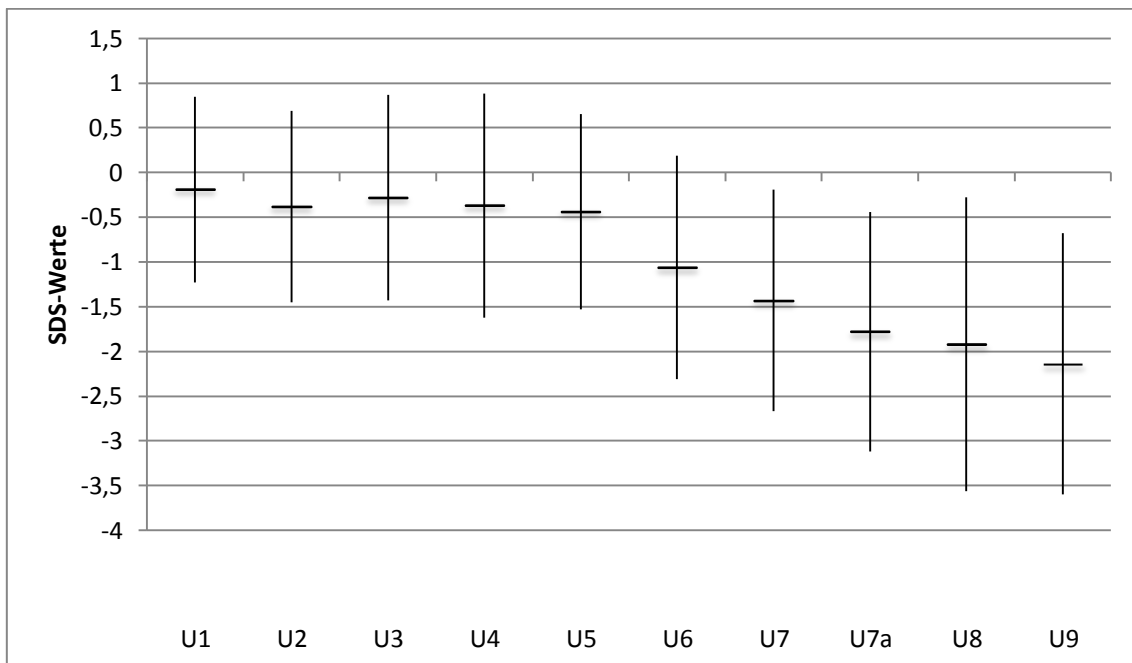


Abbildung 13 zu Tabelle 16 SDS-Werte +/- Standardabweichung für die Körperlänge zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

Tabelle 17 SDS-Werte für das Körpergewicht zu den Vorsorgeuntersuchungen

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U7a	U8	U9
Anzahl (mit PEG)	33 (0)	25 (0)	29 (0)	27 (0)	26 (2)	27 (3)	25 (8)	13 (4)	17 (6)	15 (6)
SDS- Mittelwert	-0,25	-0,63	-1,12	- 1,09	-1,55	-2,10	-2,21	-2,62	-2,7	-2,51
Std.- Abweichung	0,96	1,06	0,99	1,52	1,32	1,46	1,46	1,39	1,38	1,36
SDS-Wert < -2,0 (mit PEG)	1 (0)	3 (0)	5 (0)	6 (0)	8 (1)	15 (2)	12 (2)	9 (3)	12 (5)	9 (3)
SDS-Wert > 0,0 (mit PEG)	10 (0)	8 (0)	4 (0)	3 (0)	3 (0)	1 (0)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

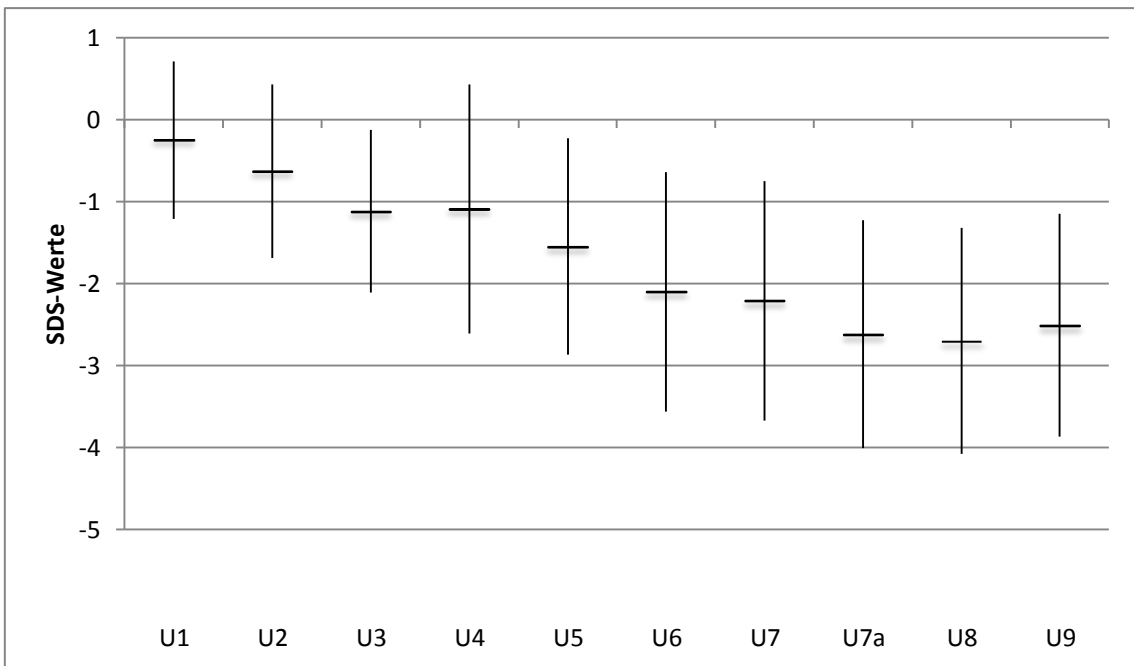


Abbildung 14 zu Tabelle 17 SDS-Werte +/- Standardabweichung für das Körpergewicht zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

Tabelle 18 SDS-Werte für den BMI zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

	U3	U4	U5	U6	U7	U7a	U8	U9
Anzahl (mit PEG)	28 (0)	27 (0)	26 (2)	27 (3)	23 (7)	10 (3)	16 (6)	14 (5)
SDS- Mittelwert	-1,39	-1,60	-1,78	-2,10	-1,92	-2,16	-2,19	-1,66
Std.- Abweichung	1,05	1,24	1,48	1,35	1,51	1,34	1,07	1,38
SDS-Wert < -2,0 (mit PEG)	8 (0)	11 (0)	9 (1)	12 (2)	10 (2)	6 (1)	8 (3)	6 (2)
SDS-Wert > 0,0 (mit PEG)	1 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)

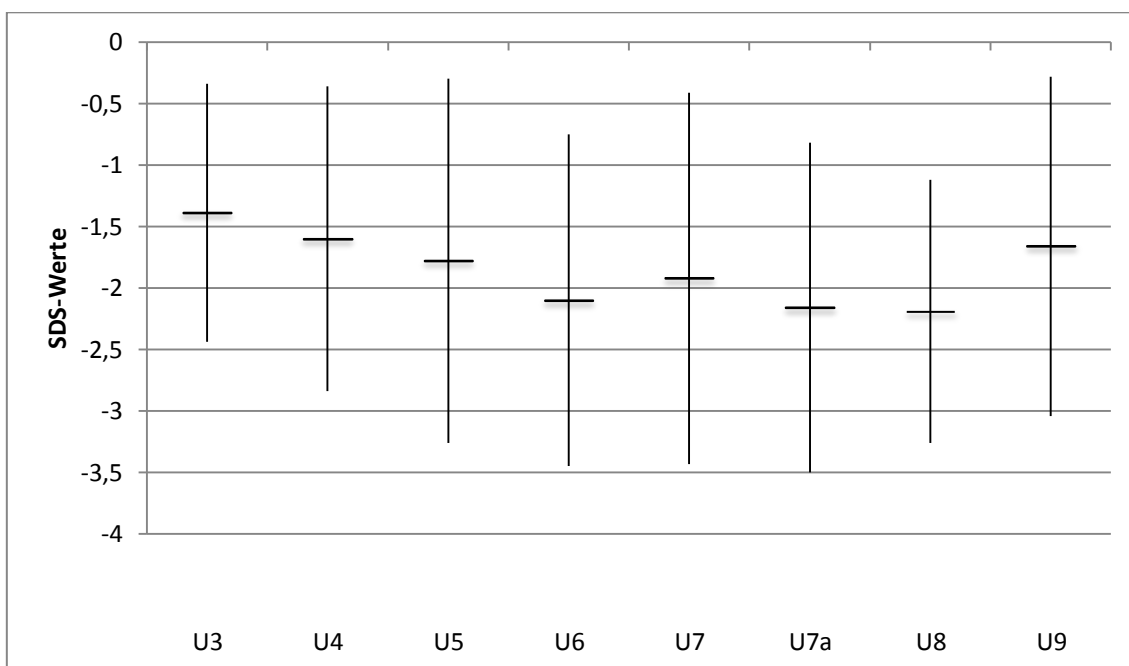


Abbildung 15 zu Tabelle 18 SDS-Werte +/- Standardabweichung für den BMI zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

Tabelle 19 SDS-Werte für den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U7a	U8	U9
Anzahl (mit PEG)	31 (0)	25 (0)	29 (0)	27 (0)	26 (2)	27 (3)	24 (6)	11 (2)	16 (6)	11 (3)
SDS- Mittelwert	-1,23	-1,32	-1,97	-2,74	-3,44	-4,80	-5,87	-5,27	-5,51	-5,58
Std.-Abweichung	0,89	1,02	1,47	1,63	1,68	1,91	2,12	1,43	1,77	1,95
SDS-Wert < -2,0 (mit PEG)	6 (0)	7 (0)	14 (0)	19 (0)	21 (2)	25 (3)	23 (6)	11 (2)	16 (6)	11 (3)
SDS- Wert > 0,0 (mit PEG)	2 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

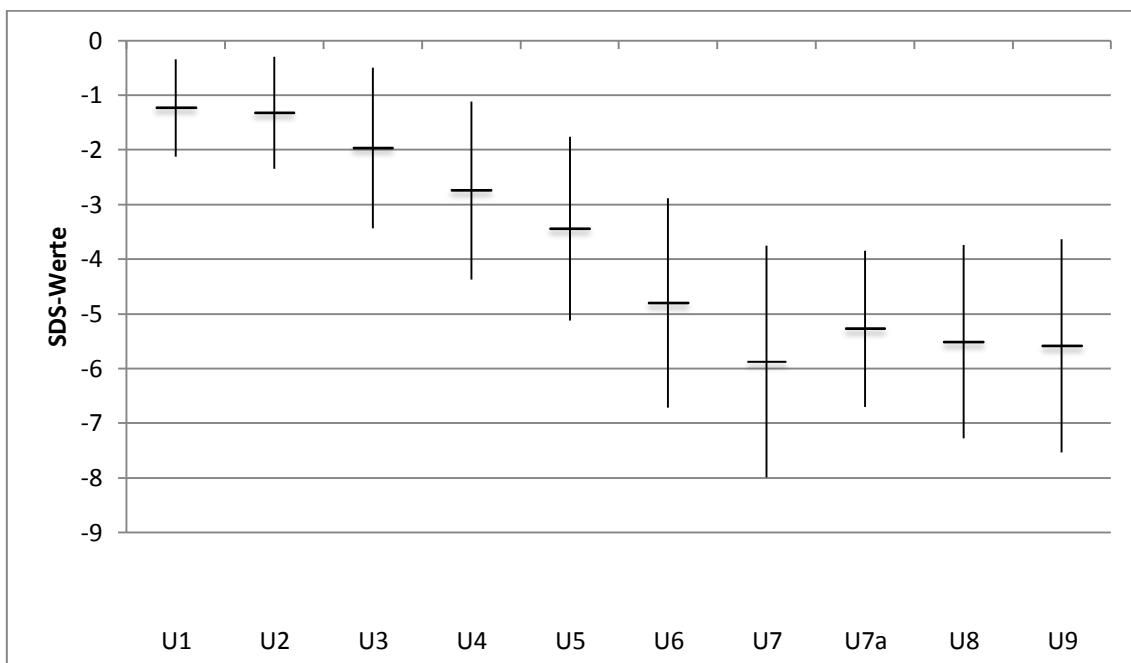


Abbildung 16 zu Tabelle 19 SDS-Werte +/- Standardabweichung für den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

3.10 Medikation

Mit Ausnahme von 3 Kindern erhielten alle Kinder eine Dauermedikation mit mindestens einem Medikament. In einem Fall eines verstorbenen Kindes waren genaue Angaben zu Menge und Art der eingenommenen Medikamente nicht mehr möglich. Alle 3 Kinder, die keine Dauermedikation erhielten, zeigten keine Krampfanfälle. Eines dieser 3 Kinder starb bereits im Alter von 7 Monaten, die beiden anderen waren 12 bzw. 28 Monate alt. In den verbleibenden 29 Fällen, in denen regelmäßig Medikamente gegeben wurden und dies erinnerlich war, wurden im Mittel 4 verschiedene Medikamente pro Tag verabreicht (Mittelwert: 3,7; Std.-Abweichung: 2,2). In einem Fall waren keine Angaben über die Medikation machbar. Insgesamt 25 der 29 Kinder mit einer Dauermedikation erhielten eine Therapie mit mindestens einem Antiepileptikum, wobei 14 dieser 25 täglich zwei oder mehr Antiepileptika erhielten. 3 der Kinder zeigten unter ihrer antiepileptischen Therapie keine Krampfanfälle mehr. In einem Fall wurde antikonvulsiv behandelt, obwohl das betreffende Kind noch nie durch einen eindeutigen epileptischen Anfall auffällig wurde, allerdings ein auffälliges EEG zeigte. Insgesamt 17 Kinder erhielten eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern und 12 Kinder bekommen täglich abführende Medikamente. Beruhigungsmittel wurden in 9 Fällen täglich eingesetzt, Muskelrelaxantien in 2 Fällen. Eine tägliche Einnahme von Melatonin erfolgte in 4 Fällen.

3.11 Operationen

Insgesamt wurden an unserem Kollektiv von 33 Kindern 72 Operationen durchgeführt. Lediglich 6 Kinder mussten sich bis zum Zeitpunkt der Datenaufnahme noch keiner Operation unterziehen. Diese Kinder waren zwischen 12 und 42 Monaten alt bzw. in einem Fall im Alter von 7 Monaten verstorben. Die durchgeführten häufigsten durchgeführten Operationen sind Tabelle 20 zu entnehmen. Sonstige Operationen waren in 4 Fällen Leistenhernienkorrekturen, in einem Fall war eine Nabelhernie Grund für eine Operation. Außerdem HNO-Operationen, wie z.B. Entfernung der Polypen. In

insgesamt 6 Fällen war eine Revision der PEG-Sonde notwendig und in 2 Fällen eine Re-Funduplicatio.

Tabelle 20 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	

3.12 Sozialpädiatrische Aspekte

3.12.1 Behindertenausweis/Pflegestufe

29 der 33 Kinder hatten einen Behindertenausweis, in 28 Fällen bestätigte dieser eine 100%-ige Behinderung, in einem Fall nur eine 90%-ige. Dieser wurde in einem Alter zwischen 0 und 5 Jahren ausgestellt (Mittelwert: 13,7 Monate; Std.-Abw.: 13,7). Zwei Kinder verfügten über keinen Behindertenausweis, in beiden Fällen handelte es sich um im Säuglingsalter verstorbene Kinder. In zwei Fällen waren keine Angaben möglich.

31 Kinder verfügten über eine Pflegestufe. Die zwei Kinder, die keine hatten, entsprachen den zwei Kindern, die auch keinen Behindertenausweis besaßen.

Tabelle 21 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 Monaten)	Ältestes Kind, das die entsprechende Pflegestufe bekommen hat (Alter in Monaten)
1	2	11 Monate	9	12
2	5	28 Monate	12	60
3	23	29 Monate	2	84

3.12.2 Kindergarten und Schule

Die Aufnahme in den Kindergarten erfolgte mit durchschnittlich 3 Jahren und 4 Monaten (Mittelwert: 40 Monate; Std.-Abw.: 9 Monate). 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 (Std.-Abw.: 14 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 22 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

3.12.3 Hilfsmittelversorgung und supportive Therapien

Der Mittelwert der benötigten Hilfsmittel pro Kind betrug 6 (Min. 0; Max.14). Lediglich ein Kind hatte keine Hilfsmittel.

Tabelle 23 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 erfragten Hilfsmittel über zusätzliche Hilfsmittel, darunter speziell angefertigte Autositze, Kommunikationssysteme, spezielle Vorrichtungen an Badewanne oder Dusche, Pulsoxymeter, Absaug- und Inhaliergeräte sowie Korsetts.

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

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.

3.12.4 Familiäres Umfeld und Inanspruchnahme von Unterstützung

Im Durchschnitt lebten 2 Kinder –unter Einberechnung der erkrankten Kinder- pro Haushalt (Mittelwert: 1,8; Std.-Abw.: 0,7).

Hilfe wurde mit einem durchschnittlichen Alter von 2,5 Jahren (Mittelwert: 29,7 Monate; Std.-Abw.: 50,8) erstmalig in Anspruch genommen. Wöchentlich wurden die Eltern, die Hilfe in der Betreuung ihrer Kinder in Anspruch nahmen, für 53 Stunden (Mittelwert: 53,0 Stunden; Std.-Abw.: 51,7; Minimum: 2 Stunden; Maximum: 168 Stunden) unterstützt. Die Zeit, die ein Kind in Schule bzw. Kindergarten verbringt, zählte hierzu nicht, es sei denn, dass Kind wird von einer Pflegekraft bzw. Fachperson von zu Hause aus begleitet.

Tabelle 24 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

3.13 Pflege

3.13.1 Ernährung

28 Kinder konnten vom Löffel essen, dies erlernten sie mit 7 Monaten (Mittelwert: 7,2 Monate; Std.-Abw.: 7,2; 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. Die übrigen 7 Kinder, die mit einer PEG-Sonde versorgt waren (insgesamt 21 Kinder mit PEG-Sonde) werden hauptsächlich oral ernährt. Die Kinder wurden durchschnittlich alle 3 Stunden gefüttert (Mittelwert: 3,5; Std.-Abw.: 1,0), 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 handelt es sich um Kinder, von denen das älteste 2 Jahre alt ist. Unverträglichkeiten gegen gewisse Nahrungsmittel wie beispielsweise Erdbeeren, lactosehaltige Produkte oder Lebensmittel, die viel Säure enthalten, dies insbesondere im Zusammenhang mit vermehrtem Reflux, wiesen 10 Kinder auf.

Tabelle 25 Anzahl der Kinder mit PEG-Sonden und Art der Ernährung bei liegender PEG-Sonde

	Anzahl der Kinder
PEG-Sonde vorhanden	21/33
Überwiegend orale Ernährung	7/21
Überwiegend Ernährung über die PEG-Sonde	6/21
Ausschließliche Ernährung über die PEG-Sonde	8/21

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 (Std.-Abw.: 19,7). 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.

3.13.2 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).

3.13.3 Atmung

5 Kinder waren mit einem Tracheostoma versorgt. Die Beatmung über dieses erfolgte allerdings lediglich bedarfsweise. 6 Kinder erhielten regelmäßig, 4 lediglich bei Bedarf, beispielsweise bei Sättigungsabfällen oder respiratorischen Infekten, Sauerstoff.

Mit 17 Kindern wurde regelmäßig, d.h. mindestens ein Mal täglich (Mittelwert: 3,6 mal täglich; Std.-Abw.: 4,5) inhaliert.

3.14 Unterscheidung pränatal auffälliger und pränatal nicht auffälliger Kinder

Von den teilnehmenden Kindern wurden insgesamt 10 bereits intrauterin durch eines oder mehrere der drei Kriterien (siehe 2.4.1), die als charakteristisch für einen pränatalen Beginn der PCH 2 gelten, auffällig.

Tabelle 26 Kinder, die die Kriterien für pränatale Auffälligkeiten, die als charakteristisch für einen pränatalen Beginn der PCH 2 gelten, erfüllten (n=10)

Pseudonym des Kindes	Polyhydramnion	Mikrozephalie	Zittern/Myoklonien intrauterin
T01n	-	+	+
T09v	-	+	-
T11v	+	-	+
T12n	-	-	+
T20v	-	+	-
T21n	-	+	-
T22n	-	-	+
T27n	+	-	+
T28v	+	-	+
T34n	+	-	-

3.14.1 Geburt

Wie Tabelle 27 zu entnehmen ist, gab es im Hinblick auf die erfragten Parameter zur Geburt kaum Differenzen zwischen den pränatal auffälligen und den pränatal nicht auffälligen Kindern. Lediglich das Geburtsgewicht der pränatal auffälligen Kinder war signifikant niedriger (p-Wert: 0,0397) als das der Kinder, die pränatal nicht auffällig waren.

Tabelle 27 erfragte Parameter zur Geburt-Vergleich der pränatal auffälligen und pränatal nicht auffälligen Kinder. Std.-Abw.=Standardabweichung. Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. absoluten Zahlen

	Gesamt (n=33)	Pränatal unauffällig (n=23)	Pränatal auffällig (n=10)
Geburt in SSW	39,8 (36.-42.)	39,7 (36.-42.)	39,8 (38.-42.)
Kaiserschnitttrate	9/33 (27,3%)	6/23 (26,1%)	3/10 (30%)

Geburtsgewicht	3378 g (Std.-Abw.: 517,5)	3472,6 g (Std.-Abw.: 521,9)	3163 g (Std.-Abw.: 460,4)
SDS-Wert des Geburtsgewichts	-0,25 (Std.-Abw.: 0,96)	-0,01* (Std.-Abw.: 0,96)	-0,81* (Std.-Abw.: 0,70)
Körperlänge bei Geburt	51,4 cm (Std.-Abw.: 2,7)	51,8 cm (Std.-Abw.: 2,7)	50,4 cm (Std.-Abw.: 2,8)
SDS-Wert der Körperlänge bei Geburt	-0,19 (Std.-Abw.: 1,04)	0,03* (Std.-Abw.: 0,99)	-0,7* (Std.-Abw.: 1,01)
Kopfumfang bei Geburt	33,5 cm (Std.-Abw.: 1,5)	33,5 cm (Std.-Abw.:1,5)	33,2 cm (Std.-Abw.: 1,5)
SDS-Wert des Kopfumfanges bei Geburt	-1,23 (Std.-Abw.: 0,89)	-1,14* (Std.-Abw.: 0,89)	-1,51* (Std.-Abw.: 0,90)
Nabelarterien pH	7,28 (Std.-Abw.: 0,08)	7,29 (Std.-Abw.: 0,07)	7,25 (Std.-Abw.:0,07)
APGAR nach 1 min	8,2 (Std.-Abw.: 1,4)	8,1 (Std.-Abw.: 1,5)	8,3 (Std.- Abw.:1,2)
APGAR nach 5 min	9,2 (Std.-Abw.: 1,0)	9,2 (Std.-Abw.: 1,1)	9,3 (Std.- Abw.:0,8)
APGAR nach 10 min	9,6 (Std.-Abw.: 0,6)	9,6 (Std.-Abw.: 0,6)	9,7 (Std.- Abw.:0,5)
Verlegung in Kinderklinik notwendig	20/33 (60,6%)	13/23 (56,5%)	7/10 (70%)
Dauer des Aufenthalts in der Kinderklinik	15 Tage	13 Tage	19 Tage
Beatmung notwendig	2/33	1/23	1/10

*die Berechnung der p-Werte für sämtliche somatischen Daten sind in Kapitel 3.8.1 *Unterscheidung pränatal auffälliger und pränatal nicht auffälliger Kinder in Bezug auf die somatischen Daten* zu finden

3.14.2 Neonatalperiode

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der pränatal auffälligen und der pränatal nicht auffälligen Kinder ergab sich für keines der abgefragten Symptome in der Neonatalperiode.

Tabelle 28 Symptome in der Neonatalperiode- Unterscheidung zwischen pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kindern. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.

Symptome	Gesamt (n=33)	Pränatal unauffällig (n=23)	Pränatal auffällig (n=10)	p-Werte (Vgl. pränatal auffällig und unauffällig)
Fütterschwierigkeiten (Dauer einer Mahlzeit > 30min)	28/33 (84,8%)	19/23 (82,6%)	9/10 (90%)	0,5863
Fütterschwierigkeiten, die eine Sondenernährung nötig machten	13/32 (40,6%)	7/23 (30,4%)	6/9 (66,7%)	0,0606
Unruhe/Irritabilität	21/33 (63,6%)	14/23 (60,9%)	7/10 (70%)	0,6163
muskulärer Hypertonus	16/31 (51,6%)	11/22 (50%)	5/9 (55,6%)	0,7787
muskulärer Hypotonus	4/32 (12,5%)	2/22 (9,1%)	2/10 (20%)	0,3871
Wechselnder Muskeltonus	6/30 (20%)	4/21 (19,0%)	2/9 (22,2%)	0,8421
Krampfanfälle	2/33 (6,1%)	1/23 (4,3%)	1/10 (10%)	0,5317
langes/vermehrtes Schreien	14/33 (42,4%)	9/23 (39,1%)	5/10 (50%)	0,6750
vermehrter Schlaf (Kind muss zum Füttern	19/31 (61,3%)	14/22 (63,6%)	5/9 (55,6%)	0,5615

aufgeweckt werden)				
sonstige	24/33 (72,7%)	15/23 (65,2%)	9/10 (90%)	0,1418

3.14.3 Überleben

Unter den 10 pränatal auffälligen Kindern befanden sich 4 Mädchen und 6 Jungen. 4 Kinder (2 Mädchen und 2 Jungen) verstarben im Alter zwischen 7 Monaten und 9 Jahren und 3 Monaten (Mittelwert für das Alter zum Zeitpunkt des Todes: 57,5 Monate; Std.-Abw.: 57,3). Der Altersdurchschnitt der übrigen 6 Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 10 Jahre und 9 Monate (Mittelwert: 129,2 Monate; Std.-Abw.: 71,2 Monate; min. 26 Monate; max. 229 Monate). In der Gruppe der 23 pränatal unauffälligen Kinder waren es 12 Mädchen und 11 Jungen. Aus dieser Gruppe waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits 5 Kinder (4 Jungen, 1 Mädchen) verstorben. Die Kinder starben in einem Alter zwischen 25 Monaten und 15 Jahren und 6 Monaten (Mittelwert für das Alter zum Zeitpunkt des Todes: 96,2 Monate; Std.-Abw.: 58,3). Der Altersdurchschnitt der übrigen 18 Kinder betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 6 Jahre und 8 Monate (Mittelwert: 80,8 Monate; Std.-Abw.: 63,2; min. 12 Monate; max. 234 Monate).

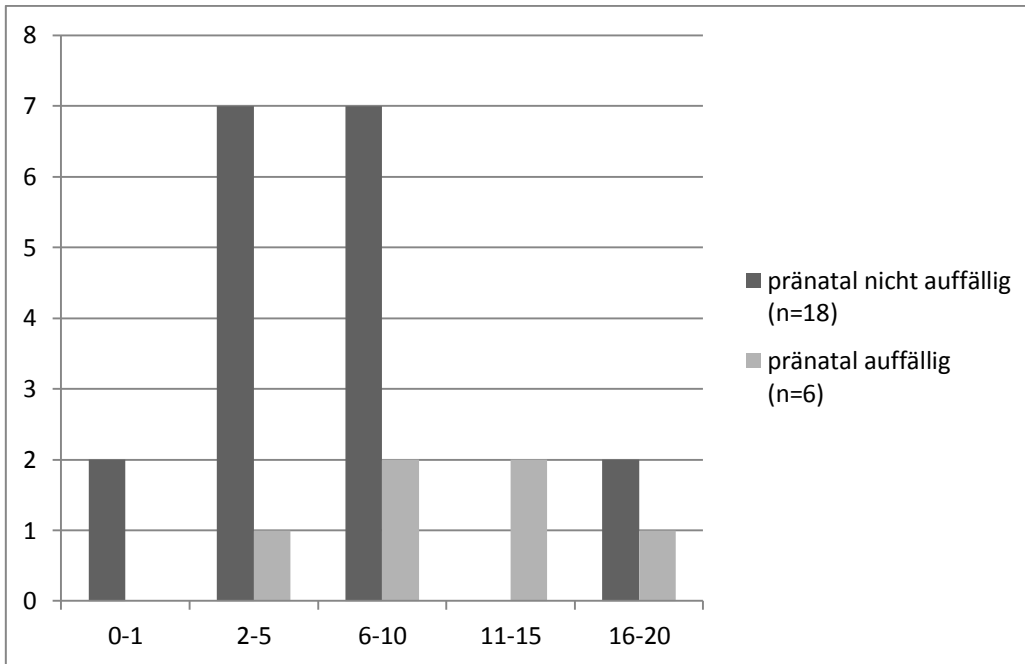


Abbildung 17 Altersverteilung der nicht verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt der Datenaufnahme (n=24)

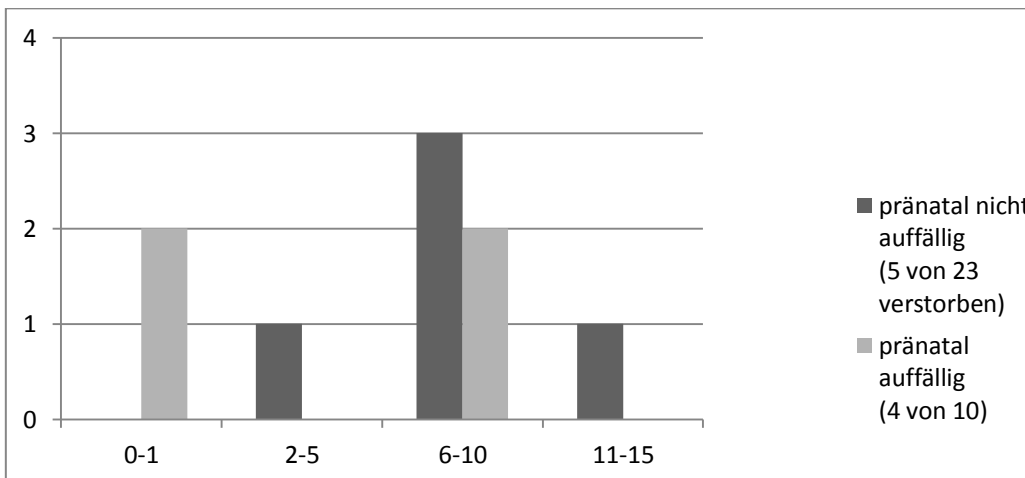


Abbildung 18 Altersverteilung der verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt des Todes (n=9)

Die folgenden Abbildungen zeigen das 5- bzw. 10- Jahres-Überleben getrennt für die Gruppen pränatal unauffällig und pränatal auffällig.

1. Pränatal auffällige Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 5 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abb. 19; n=9; davon 2 verstorben); die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 77,8%.

2. Pränatal unauffällige Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 5 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abb. 20; n=17; davon 1 verstorben); die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 94,1%.
3. Pränatal auffällige Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 10 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abb. 21; n= 7; davon 4 verstorben); die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 42,9%.
4. Pränatal unauffällige Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 10 Jahre oder älter waren bzw. vorher verstorben sind (Abb. 22; n= 8; davon 4 verstorben); die 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 50%.

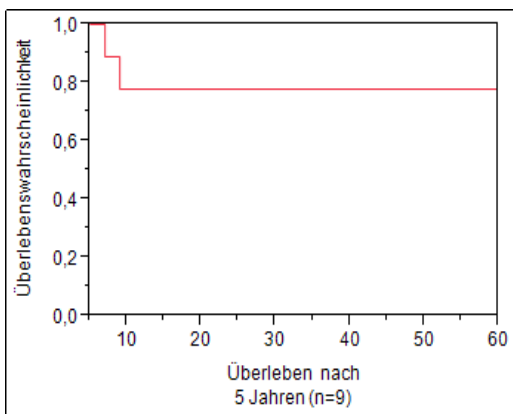


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach 5 Jahren der pränatal auffälligen Kinder (in Monaten)

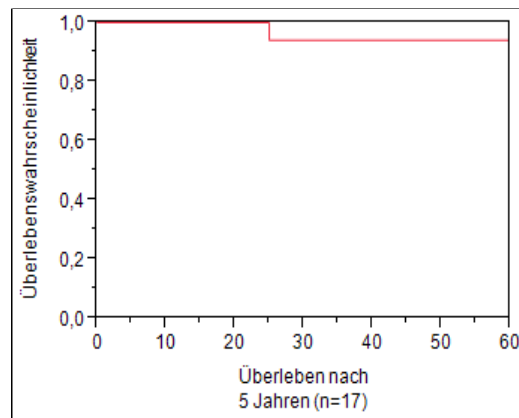


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach 5 Jahren der pränatal unauffälligen Kinder (in Monaten)

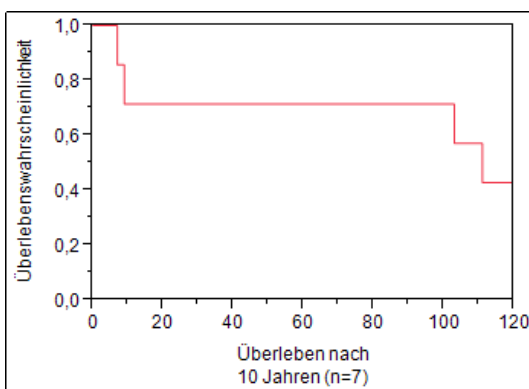


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach 10 Jahren der pränatal auffälligen Kinder (in Monaten)

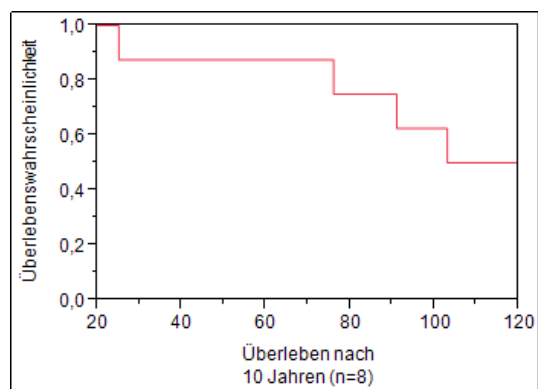


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach 10 Jahren der pränatal unauffälligen Kinder (in Monaten)

Berechnung der p-Werte für die 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der zwei Gruppen anhand des χ^2 -Tests:

5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: $p=0,2147$

10- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: $p= 0,7821$

Zusammenfassend ist damit ein statistisch signifikanter Unterschied für das Überleben zwischen den beiden Gruppen der pränatal auffälligen und der pränatal nicht auffälligen Kinder nicht nachweisbar.

3.14.4 Symptome nach der Neonatalperiode

Für die Symptome nach der Neonatalperiode ergab sich lediglich für das vermehrte Erbrechen ein signifikanter Unterschied (p -Wert 0,0269) zwischen den pränatal auffälligen und den pränatal nicht auffälligen Kindern. Während die pränatal unauffälligen Kinder alle ein vermehrtes Erbrechen zeigten, waren es bei den auffälligen Kindern nur 8 von 10.

Tabelle 29 Symptome nach der Neonatalperiode- Unterscheidung zwischen pränatal auffälligen und pränatal nicht auffälligen Kindern (Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben)

	Auftreten/ Sistieren	Pränatal nicht auffällig	Pränatal auffällig	p-Wert
Fütterschwierigkeiten	Auftreten insg.	100 % (23/23)	100% (10/10)	-
	sistiert	8,7% (2/23)	0% (0/10)	0,3360
Vermehrtes Erbrechen	Auftreten insg.	100% (23/23)	80% (8/10)	0,0269
	sistiert	34,8% (8/23)	37,5% (3/8)	0,8900
Obstipation	Auftreten insg.	60,9% (14/23)	50% (5/10)	0,5615
	sistiert	0% (0/14)	0% (0/5)	-
Dystone Attacken	Auftreten insg.	30,4% (7/23)	40% (4/10)	0,5922
	sistiert	42,9% (3/7)	50% (2/4)	0,8190
Choreatische	Auftreten	90,9% (20/22)	90% (9/10)	0,9348

Bewegungen	insg.			
	sistiert	0% (0/20)	0% (0/9)	-
Vermehrte Infektionen	Auftreten insg.	56,5% (13/23)	40% (4/10)	0,3828
	sistiert	38,5% (5/13)	50% (2/4)	0,6818
Krampfanfälle	Auftreten insg.	86,4% (19/22)	77,8% (7/9)	0,5552
	sistiert	10,5% (2/19)	14,3% (1/7)	0,7901
Status epilepticus	Auftreten insg.	34,8% (8/23)	50% (5/10)	0,4110
Temperaturregulationsstörung	Auftreten insg.	60,9% (14/23)	80% (8/10)	0,2840
	sistiert	0% (0/14)	12,5% (1/8)	0,1757
Schlafstörung	Auftreten insg.	95,7% (22/23)	100% (10/10)	0,5031
	sistiert	31,8% (7/22)	20% (2/10)	0,4907
Apnoen	Auftreten insg.	72,7% (16/22)	66,7% (6/9)	0,7358
	sistiert	25% (4/16)	16,7% (1/6)	0,6779

3.14.5 Entwicklung

In Bezug auf erlernte Fähigkeiten gab es außer bei der Reaktion auf bekannte Dinge, diese zeigten signifikant mehr Kinder aus der Gruppe der pränatal nicht auffälligen Kinder (p-Wert 0,0380), keine signifikanten Unterschiede zwischen den pränatal auffälligen und den pränatal nicht auffälligen Kindern. Weder was die Anzahl der Kinder betrifft, die eine Fähigkeit erlernt haben, noch was das Alter betrifft, in dem eine gewisse Fähigkeit erlernt wurde.

Tabelle 30 Übersicht über die erlernten Fähigkeiten- Vergleich zwischen pränatal auffälligen (n=10) und pränatal nicht auffälligen Kindern (n=23). Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben).

Fähigkeit	Pränatal nicht auffällig/ auffällig	Anzahl erlernt in Prozent (absolute Anzahl)	p-Wert	Alter erlernt in Monaten; Angabe des Medians (75%/25% Quantil)	p-Wert
Kopfkontrolle	nicht auffällig	65,2% (15/23)	0,3958	18 (20/4,5)	0,6031
	auffällig	80% (8/10)		12 (27/4)	
Fortbewegung in Bauchlage	nicht auffällig	8,7% (2/23)	0,9047	21 (24/18)	0,2207*
	auffällig	10% (1/10)		36 (36/36)	
Drehen	nicht auffällig	52,2% (12/23)	0,6782	12 (23/8,25)	0,6038
	auffällig	60% (6/10)		18 (51/4,75)	
Vierfüßlerstand	nicht auffällig	4,5% (1/22)	0,5546	60 (60/60)	0,3173*
	auffällig	10% (1/10)		96 (96/96)	
Sitzen	nicht auffällig	13,0% (3/23)	0,2310	48 (60/36)	-
	auffällig	0% (0/10)		-	
Greifen Versuch	nicht auffällig	73,9% (17/23)	0,7077	12 (24/8)	0,4403
	auffällig	80% (8/10)		20 (24/7,5)	
Greifen gezielt	nicht auffällig	26,1% (6/23)	0,7077	39 (43,5/22,5)	0,0442
	auffällig	20% (2/10)		84 (108/60)	
Gezielte Laute	nicht auffällig	60,9% (14/23)	0,5615	27 (45/12)	0,6311
	auffällig	50% (5/10)		21 (46,5/6,75)	
Spezifische Worte	nicht auffällig	13,0% (3/23)	0,8055	51 (60/42)	0,6547*
	auffällig	10% (1/10)		48 (48/48)	
Adäquate Reaktion auf Lob/Tadel	nicht auffällig	69,6% (16/23)	0,0494	33 (48/13,25)	0,1572
	auffällig	100% (10/10)		18 (33/5,25)	
Soziales Lächeln	nicht auffällig	73,9% (17/23)	0,8166	12 (36/7,5)	0,2181
	auffällig	70% (7/10)		7,5 (32,25/4,25)	

Erkennen von Bezugspersonen	nicht auffällig	95,7% (22/23)	0,5031	12 (24/3,375)	0,9837
	auffällig	100% (10/10)		7,5 (22,5/4,375)	
Reaktion auf bekannte Dinge	nicht auffällig	95,7% (22/23)	0,0380	24 (36/6,75)	0,1751
	auffällig	70% (7/10)		12 (24/6)	
Fixieren	nicht auffällig	78,3% (18/23)	0,9106	18 (39,75/6)	0,4022
	auffällig	80% (8/10)		9,5 (16,5/6)	
Blickfolgebewegungen	nicht auffällig	73,9% (17/23)	0,8166	18 (44/9,5)	0,0902
	auffällig	70% (7/10)		7 (18/6)	
Reaktion auf Geräusche	nicht auffällig	91,3% (21/23)	0,2982	18 (24/6)	0,6744
	auffällig	77,8% (7/9)		18 (24/4)	

*p-Werte nicht aussagekräftig aufgrund zu geringer Stichprobengröße

3.14.6 Somatische Daten

Tabelle 31 Vergleich der SDS-Mittelwerte für die Körperlänge der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

		n	PEG	SDS-Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
U1	Nicht auffällig	23	0	0,03	0,99	0,0956
	auffällig	10	0	-0,70	1,01	
U2	Nicht auffällig	19	0	-0,22	1,14	0,1612
	auffällig	6	0	-0,87	0,70	
U3	Nicht auffällig	22	0	0,03	0,78	0,0469
	auffällig	7	0	-1,24	1,63	
U4	Nicht auffällig	21	0	-0,19	1,09	0,2677
	auffällig	6	0	-0,99	1,69	
U5	Nicht auffällig	20	1	-0,35	0,86	0,3613
	auffällig	6	1	-0,74	1,74	
U6	Nicht auffällig	22	1	-0,97	1,32	0,4171
	auffällig	5	2	-1,47	0,94	
U7	Nicht auffällig	19	5	-1,38	1,25	0,7490
	auffällig	5	2	-1,61	1,3	
U7a	Nicht auffällig	8	2	-1,91	1,38	1,0000*
	auffällig	2	1	-1,27	1,44	
U8	Nicht auffällig	12	5	-1,95	1,18	1,0000
	auffällig	4	1	-1,83	2,89	
U9	Nicht auffällig	12	4	-2,45	1,33	0,0679
	auffällig	2	1	-0,30	0,52	

* p-Werte nicht aussagekräftig aufgrund zu geringer Stichprobengröße

Tabelle 32 Vergleich der SDS-Mittelwerte für das Körpergewicht der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

		n	PEG	SDS- Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
U1	Nicht auffällig	23	0	-0,01	0,96	0,0397
	auffällig	10	0	-0,81	0,70	
U2	Nicht auffällig	19	0	-0,42	1,00	0,0858
	auffällig	6	0	-1,29	1,05	
U3	Nicht auffällig	22	0	-0,92	0,82	0,0831
	auffällig	7	0	-1,74	1,3	
U4	Nicht auffällig	21	0	-1,25	0,91	0,6408
	auffällig	6	0	-0,53	2,87	
U5	Nicht auffällig	20	1	-1,54	0,95	1,0000
	auffällig	6	1	-1,59	2,30	
U6	Nicht auffällig	22	1	-2,03	1,30	0,6174
	auffällig	5	2	-2,41	2,21	
U7	Nicht auffällig	20	6	-2,18	1,15	1,0000
	auffällig	5	2	-2,31	2,54	
U7a	Nicht auffällig	11	3	-2,84	1,22	0,4298
	auffällig	2	1	-1,43	2,21	
U8	Nicht auffällig	13	5	-2,79	0,78	0,7341
	auffällig	4	1	-2,39	2,73	
U9	Nicht auffällig	13	5	-2,84	1,12	0,0272
	auffällig	2	1	-0,39	0,74	

Tabelle 33 Vergleich der SDS-Mittelwerte für den Body-Mass-Index der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

		n	PEG	SDS-Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
U3	Nicht auffällig	22	0	-1,33	0,95	1,0000
	auffällig	6	0	-1,61	1,47	
U4	Nicht auffällig	21	0	-1,55	1,06	0,9535
	auffällig	6	0	-1,75	1,86	
U5	Nicht auffällig	20	1	-1,84	1,34	0,6699
	auffällig	6	1	-1,60	2,03	
U6	Nicht auffällig	22	1	-2,06	1,02	0,6175
	auffällig	5	2	-2,25	2,52	
U7	Nicht auffällig	18	5	-1,91	1,12	0,8815
	auffällig	5	2	-1,98	2,68	
U7a	Nicht auffällig	8	2	-2,46	1,13	0,2963*
	auffällig	2	1	-0,96	1,90	
U8	Nicht auffällig	12	5	-2,38	1,01	0,4302
	auffällig	4	1	-1,62	1,20	
U9	Nicht auffällig	12	4	-1,89	1,36	0,1441
	auffällig	2	1	-0,33	0,64	

* p-Werte nicht aussagekräftig aufgrund zu geringer Stichprobengröße

Tabelle 34 Vergleich der SDS-Mittelwerte für den Kopfumfang der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9

		n	PEG	SDS-Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
U1	Nicht auffällig	23	0	-1,14	0,89	0,3413
	auffällig	8	0	-1,51	0,90	
U2	Nicht auffällig	19	0	-1,23	1,05	0,5244
	auffällig	6	0	-1,61	0,96	
U3	Nicht auffällig	22	0	-1,71	1,15	0,1141
	auffällig	7	0	-2,78	2,13	
U4	Nicht auffällig	21	0	-2,50	1,35	0,2206
	auffällig	6	0	-3,59	2,34	
U5	Nicht auffällig	20	1	-3,29	1,41	0,3942
	auffällig	6	1	-3,92	2,48	
U6	Nicht auffällig	22	1	-4,65	1,69	0,3030
	auffällig	5	2	-5,43	2,84	
U7	Nicht auffällig	19	5	-5,81	1,76	0,8035
	auffällig	5	1	-6,14	3,43	
U7a	Nicht auffällig	10	2	-5,34	1,48	0,7518*
	auffällig	1	0	-4,56	-	
U8	Nicht auffällig	12	5	-5,72	1,63	0,4669
	auffällig	4	1	-4,88	2,27	
U9	Nicht auffällig	10	2	-5,66	2,04	0,5271
	auffällig	1	1	-4,79	-	

* p-Werte nicht aussagekräftig aufgrund zu geringer Stichprobengröße

3.15 Individueller Verlauf ausgewählter Kinder nach Anlage einer PEG-Sonde

Ausgewählt wurden 4 Kinder, von denen nach Anlage der PEG-Sonde im Alter zwischen 6 und 24 Monaten noch mindestens 4 Angaben zu Größe, Gewicht und Kopfumfang vorhanden waren.

Tabelle 35 Ausgewählte Patienten für den individuellen Verlauf nach Anlage einer PEG-Sonde

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

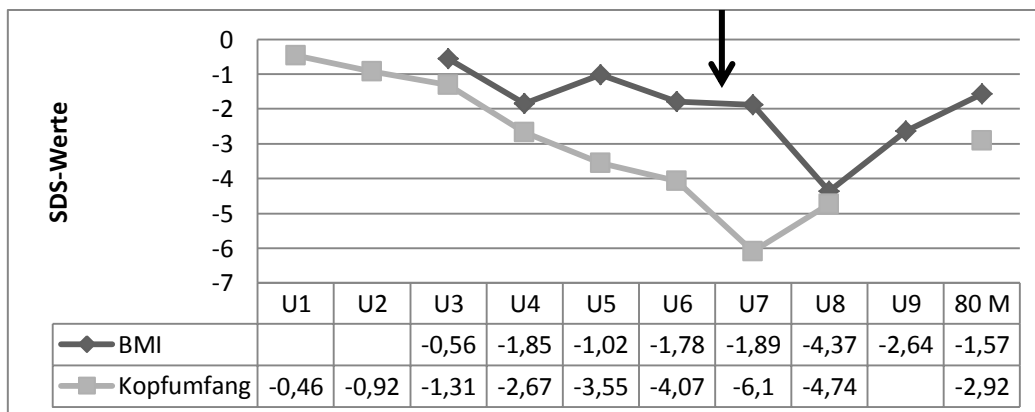


Abbildung 23 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T02n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).

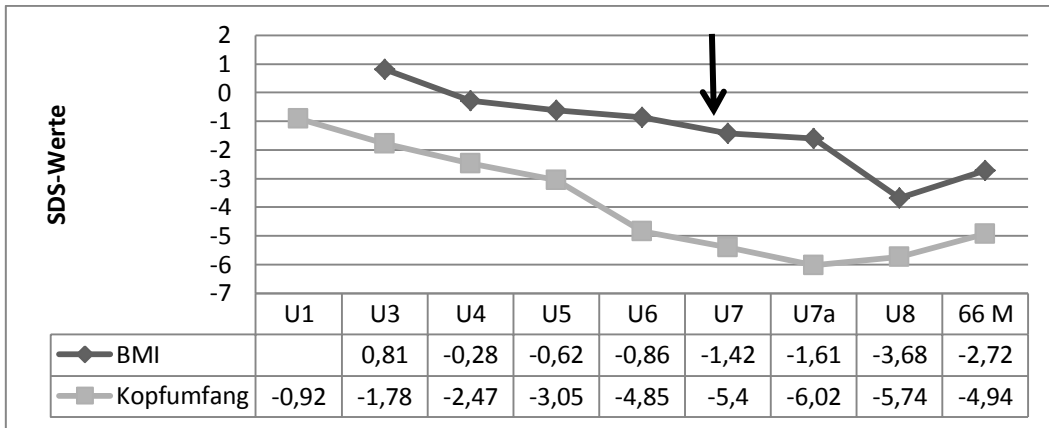


Abbildung 24 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T06n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).

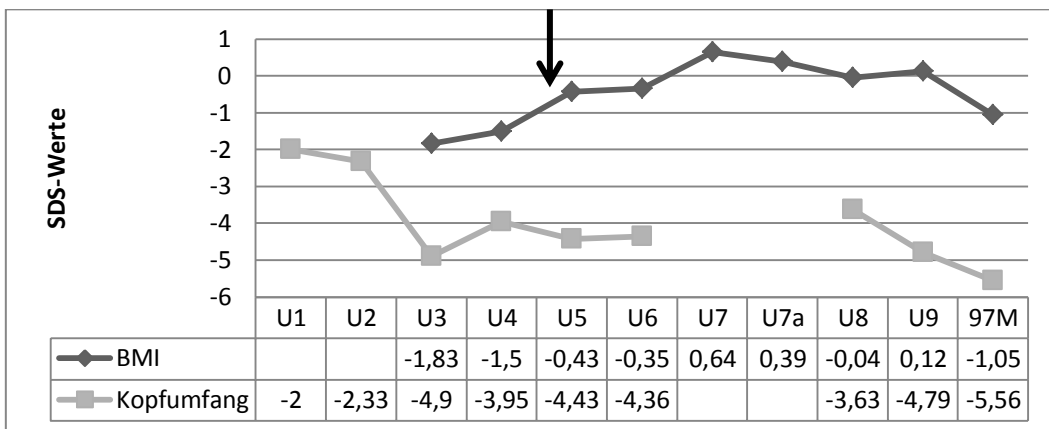


Abbildung 25 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T22n; PEG vorhanden ab U5 (siehe Pfeil).

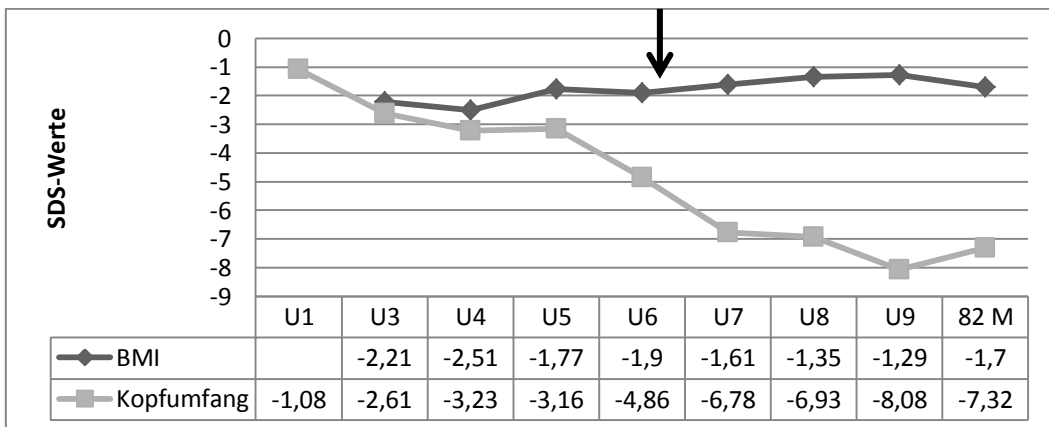


Abbildung 26 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T30n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).

Eine deutliche Steigerung des BMI nach Anlage einer PEG-Sonde war lediglich im Fall von T02n zu beobachten, wobei der BMI in den ersten 3,5 Jahren nach Anlage der PEG-Sonde im Alter von 16 Monaten zunächst weiter absank und ein normales Gewicht in Bezug auf die Körpergröße erst im Alter von 80 Monaten erreicht wurde. Im Fall von T06n konnte ein BMI im Normalbereich in den 3,5 Jahren zwischen der PEG-Anlage im Alter von 2 Jahren und der letzten Datenerhebung im Alter von 5,5 Jahren nicht erreicht werden. Bei den Kindern T22n und T30n lagen die SDS-Werte für den BMI bei der letzten Messung im Alter von 97 bzw. 82 Monaten im Normbereich, taten dies aber auch schon bei Messungen vor der Anlage der PEG-Sonde.

Lediglich im Fall von T22n fiel der SDS-Wert für den Kopfumfang zunehmend ab. Bei den übrigen 3 Kindern konnte eine Stabilisierung der SDS-Werte bzw. ein leichtes Ansteigen der –allerdings immer noch weit im pathologisch niedrigen Bereich liegenden- Werte beobachtet werden.

Betrachtet man die Symptome, die diese 4 Kinder aufwiesen, so unterscheiden sich diese kaum von denen der anderen Kinder. Auffällig war lediglich, dass nur eines der 4 Kinder dystone Attacken zeigte. Eine choreatische Bewegungsstörung sowie Fütterschwierigkeiten waren bei allen vieren vorhanden. 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 36 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	+	+	+	+
Temperatur- regulationsstörung	-	+	- (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

Ziel der vorliegenden Studie war es, den natürlichen Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 insbesondere im Hinblick auf das Wachstum der Kinder, die Symptome und die Entwicklung näher zu untersuchen. Zusätzlich wurde ein Hauptaugenmerk auf die Frage gelegt, ob sich pränatal auffällige und pränatal nicht auffällige Kinder im Hinblick auf den natürlichen Verlauf unterscheiden. Charakteristische klinische Symptome, Neuropathologie und die der Erkrankung zugrunde liegenden Mutationen sind in der Literatur an unterschiedlichen, meist kleinen Gruppen von Kindern beschrieben [3; 4; 7; 11; 37; 38; 51]. Außerdem finden sich einige Fallberichte [14; 17; 22; 23]. Mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung in Bezug auf Klinik, somatische und insbesondere motorische und kognitive Entwicklung der betroffenen Kinder, bezogen auf eine möglichst große Probandenzahl, beschäftigten sich bisher allerdings nur wenige Publikationen. Steinlin et al. (2007) charakterisierten eine Kohorte von 24 Kindern, deren MRT-Bilder die Kriterien der PCH erfüllten, bezüglich klinischer Symptome einschließlich einfacher Entwicklungsangaben; die Molekulargenetik war zum Zeitpunkt dieser Studie noch nicht bekannt. Die Datenerhebung erfolgte lediglich anhand von Patientenakten [51]. Die Daten der vorliegenden Studie stützen sich hauptsächlich auf die Aussagen von Eltern betroffener Kinder, die mit Hilfe eines ausführlichen Fragebogens standardisiert telefonisch erhoben und anhand von Patientenakten ergänzt bzw. verifiziert wurden. Dies kann zu Verfälschungen durch Erinnerungslücken oder subjektive Wahrnehmung führen, bietet andererseits aber den Vorteil, dass mehr und systematisch Daten erhoben werden können von den, den Betroffenen am nächsten stehenden Personen. In der vorliegenden Arbeit wurden - mit Ausnahme von zwei Geschwisterfällen - ausschließlich die Daten von Patienten mit molekulargenetisch gesicherter PCH 2 erhoben, wodurch sichergestellt wurde, dass die Ergebnisse nicht durch die versehentliche Aufnahme eines Kindes mit einer anderen Erkrankung verfälscht werden konnten. Außerdem stellt die Einschränkung auf die häufigste Mutation im TSEN 54 Gen (die homozygote

missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S) sicher, dass hier die Phänotypisierung eines sehr homogenen Genotyps dargestellt wird.

4.1 Gesamtkollektiv

33 Kinder mit diagnostizierter Pontocerebellärer Hypoplasie Typ 2 konnten in die Studie aufgenommen werden. Molekulargenetisch wiesen sie alle die homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN 54 Gen auf, wobei zwei Geschwisterkinder von molekulargenetisch gesicherten Fällen aufgenommen wurden, von denen keine molekulargenetische Untersuchung vorlag. Diese wiesen aber klinisch alle Charakteristika einer PCH 2 auf. Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich betrug 1,06:1.

Überleben: Neun Kinder waren bereits vor der Datenerhebung verstorben. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 79 Monaten (medianes Alter: 91 Monate). Die einzige in der Literatur vorhandene Angabe über das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes PCH 2-Erkrankter findet sich in der Publikation *Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia* von Namavar et al.(2011). Bezogen auf eine Gruppe von 88 erkrankten Patienten (alle wiesen die PCH 2-typische Mutation TSEN 54 p.A307S in homozygotem Zustand auf), von denen 18 verstorben waren, ergab sich ein medianes Alter zum Zeitpunkt des Todes von 50 Monaten [37]. Mit 91 Monaten lag das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes in der vorliegenden Studie somit deutlich höher als der einzige in der Literatur zu findende Wert. Insgesamt finden sich in der Literatur ansonsten keine genauen Angaben zur Lebenserwartung von Patienten mit Pontocerebellärer Hypoplasie Typ 2. Während manche Kinder noch in der Neonatalperiode versterben, war der älteste beschriebene Patient in einem Alter von 31 Jahren noch am Leben [37]. In der Regel sterben die meisten erkrankten Kinder allerdings vor dem Erreichen der Pubertät [38; 51]. In der vorliegenden Studie war das jüngste Kind in einem Alter von 7 Monaten verstorben. Der älteste teilnehmende Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 19,5 Jahre alt. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 88,5%, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 46,7%.

Der Schwangerschaftsverlauf war in 14 Fällen unauffällig. In 9 Schwangerschaften traten unspezifische Auffälligkeiten wie subjektiv empfundene vermehrte Bewegungen der Feten, eine Zervixinsuffizienz oder eine Wachstumsretardierung der Kinder auf. In 10 Schwangerschaften wurden für die PCH 2 spezifische Auffälligkeiten, wie ein Polyhydramnion, Myoklonien des Feten oder eine Mikrozephalie festgestellt. Diese Gruppe der pränatal auffälligen Kinder wird in 4.2. genauer betrachtet.

Eine vorgeburtliche Diagnosestellung erfolgte bei keinem der Kinder. Sonographische Untersuchungen von Gehirn und Kleinhirn 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 in ansonsten keinem Fall pathologische Befunde. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, wonach eine pränatale Diagnose mittels der Sonographie von Gehirn und Kleinhirn nicht möglich ist: Bei Steinlin et al. (2007) wurden in 14 Fällen sonographischen Untersuchungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte durchgeführt, sie alle waren unauffällig [51]. Graham et al. (2010) untersuchten die Frage nach der Möglichkeit einer pränatalen Diagnosestellung mittels der Sonographie 2010 anhand der prä- und postnatalen Bildgebung von dizygoten Zwillingen mit Pontocerebellärer Hypoplasie Typ 2. Sie kamen zu dem Schluss, dass auf dem heutigen Stand eine zuverlässige Diagnosestellung mittels des pränatalen Ultraschalls nicht erfolgen kann [21].

In einer Schwangerschaft wurde in der 21. Schwangerschaftswoche eine kernspintomographische Untersuchung des Gehirns durchgeführt. Abgesehen von einer Cisterna magna im oberen Normbereich ergaben sich auch hier keine pathologischen Befunde.

Geburt: Zwei Kinder waren Frühgeborenen der 36. Schwangerschaftswoche, die übrigen 31 Kinder kamen zwischen der 38. und der 42. Schwangerschaftswoche zur Welt. Damit lag der Prozentsatz der Frühgeborenen mit 6,1% leicht unter dem der Bundesrepublik Deutschland mit 7,9% [18]. In 9 Fällen (27,3%) wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. Die

Kaiserschnittrate in Deutschland lag im Jahr 2011 laut dem Statistischen Bundesamt bei 32,1% [50], sodass demgegenüber eine Häufung der Notwendigkeit einer Schnittentbindung bei einer Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind nicht beobachtet werden konnte. Dies findet sich auch in der Literatur bestätigt. Bei Steinlin et al. (2007) wurden von 21 Kindern zwei zu früh (zwischen der 35. und 36. Schwangerschaftswoche) geboren. In 3 von 21 Fällen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt [51]. Namavar et al. (2011) berichteten über 11 Frühgeborene in einer Kohorte von 63 erkrankten Kindern [37].

Das mittlere Geburtsgewicht entsprach mit 3378,8g einem SDS-Wert von -0,25. Es lag somit ebenso wie die mittlere Körperlänge zum Zeitpunkt der Geburt (51,4 cm; SDS-Wert: -0,19) im Normbereich. Der mittlere Kopfumfang bei der U1 lag mit 33,5 cm und einem SDS-Wert von -1,23 im unteren Normbereich. Die SDS-Werte für den Kopfumfang lagen mit Ausnahme von zweien (0,15 und 0,46) alle unter 0 und damit in der unteren Norm. 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. Bei Steinlin et al. (2007) zeigten zum Zeitpunkt der Geburt 3 von 21 Kindern bereits eine Mikrozephalie [51]. Auch Barth et al. (2007 und 2008) und Namavar et al. (2011) bestätigten in ihren Publikationen, dass der Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt nicht unbedingt im pathologisch niedrigen Bereich liegen muss, sich die Mikrozephalie aber bei allen Erkrankten im Verlauf der frühen Kindheit zunehmend entwickelt [4; 6; 37].

Neonatalperiode: 20 Kinder mussten nach der Geburt in einer Kinderklinik weiterbehandelt werden. Die Hauptgründe hierfür waren Auffälligkeiten im Bewegungsmuster in 17 Fällen, Atemproblemen in 14 Fällen und Fütterschwierigkeiten in 10 Fällen. Eine Beatmung war in 2 Fällen kurzfristig (< 2 Tage) notwendig. Die Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt ist bei Kindern mit PCH 2 eher selten. Bei Steinlin et al. (2007) musste eines von 21 Kindern nach der Geburt beatmet werden, ein weiteres verstarb, weil eine Beatmung unmittelbar nach der Geburt nicht erfolgte [51]. Namavar et al.

(2011) berichteten von einer längerfristig notwendigen Beatmung (> 1 Tag) in 4 von 64 Fällen [37].

In der Neonatalperiode zeigten 28 von 33 Kindern Fütter- bzw. Schluckschwierigkeiten und 11 Kinder weiterhin (auch nach der Behandlung in einer Kinderklinik) Atemprobleme. Ein muskulärer Hypertonus lag in 16 Fällen vor, wobei es sich hierbei, den Arztbriefen nach zu urteilen, meist um einen isolierten Hypertonus der Extremitäten, bei gleichzeitig vorliegendem Hypotonus der Rumpfmuskulatur handelte. Diese Zahl erscheint deutlich höher als in der Literatur beschriebene. Steinlin et al. (2007) berichteten von 3 von 21 Kindern mit muskulärer Hypertonie [51], Barth et al. (2007) beschrieben den Fall eines Kindes, das allerdings erst ab einem Alter von 4 Monaten, die typische Konstellation von Hypertonie der Extremitäten und Rumpfhypotonie aufwies [6]. Ein generalisierter Hypertonus von Geburt an ist ansonsten eher für die PCH 4 beschrieben [1; 11; 13; 26; 41]. Ein Hypotonus, sowohl der Extremitäten als auch der Rumpfmuskulatur wurde in 4 Fällen beobachtet, dieser ist typisch für die PCH 1 [3; 20], PCH 3 [44], die PCH 6 [16] und die PCH 7 [2]. Bei 6 Kindern waren Phasen mit überwiegendem Hyper- und Phasen mit überwiegendem Hypotonus abwechselnd vorhanden. 21 Kinder wiesen zusätzlich eine erhöhte Irritabilität oder eine Zitterigkeit auf, diese ist typisch für die PCH 2 [51]. Obwohl es insgesamt schwierig ist, die Bewegungen und Phasen von Zitterigkeit der Kinder von echten Krampfanfällen zu unterscheiden, zeigten 2 Kinder bereits in der Neonatalperiode eindeutige krampfanfallsartige Episoden. Bei Steinlin et al. (2007) zeigten 3 von 21 Kindern Krampfanfälle im ersten Lebensmonat [51]. Die ersten Anzeichen für eine schwerwiegende Entwicklungsstörung waren in der vorliegenden Studie im Mittel mit 1,4 Monaten, in 16 Fällen von Geburt an eindeutig vorhanden.

Postneonatalperiode: Bis zu einem Alter von 6 Monaten entwickelten alle Kinder Fütterschwierigkeiten, diese verbesserten sich in 2 Fällen mit zunehmendem Alter der Kinder. In 21 Fällen war die Anlage einer PEG-Sonde notwendig. 8/21 Kinder wurden ausschließlich über diese ernährt. Fütter- bzw. Schluckschwierigkeiten werden in sämtlichen Publikationen als ein typisches Symptom der PCH 2 beschrieben. Bei Barth et al. (1995) zeigten 6 von 18

Kindern dieses bereits in der Neonatalperiode [5]. Budde et al. (2008) beschrieben 46 von 51 Kindern mit Fütterschwierigkeiten, Steinlin et al. (2007) beschrieben diese in 13 von 21, Namavar et al. (2011) in 68 von 69 Fällen und Valayannopoulos et al. (2012) in 5 von 6 Fällen [11; 37; 51; 57]. Von einer Besserung der Fütterschwierigkeiten mit zunehmendem Alter der Kinder wurde bisher in der Literatur nicht berichtet. Ein vermehrtes Erbrechen wurde bei 31 Kindern beobachtet, dieses besserte sich in 11 Fällen wieder. In 23 Fällen war ein gastroösophagealer Reflux ärztlich diagnostiziert worden. Eine Fundoplicatio zur Besserung des Refluxes wurde bei 12 Kindern vorgenommen. Eine genaue Angabe der Häufigkeit oder den Verlauf dieses Symptoms fand sich in keiner der bekannten Publikationen. Dass es sich hierbei allerdings um ein für die Erkrankung typisches Symptom handelt, ist bekannt [17]. Eine Verdauungsstörung im Sinne einer Obstipation, die ein regelmäßiges, d.h. mehr als zwei Mal wöchentliches medikamentöses Abführen nötig machte, hatten 15 Kinder. Weitere in der Kindheit beginnende Symptome waren Schlafstörungen bei 32 Kindern, diese besserten sich mit zunehmendem Alter und unter medikamentöser Therapie in 9 Fällen. Außerdem traten regelmäßige, insbesondere im Schlaf auftretenden Apnoen bei 22 Kindern auf. Auch hier war eine Verbesserung mit zunehmendem Alter in 5 Fällen zu beobachten. Eine Häufung insbesondere respiratorischer Infekte war bei 17 Kindern zu beobachten.

Bewegungsstörung: Eines der, für die klinische Diagnostik der PCH 2 wegweisenden Symptome, das bereits 1993 von Barth beschrieben wurde, ist die extrapyramidale hyperkinetische Bewegungsstörung, die mit einer Chorea und mit Dyskinesien einhergeht [3]. Diese hyperkinetische choreatische Bewegungsstörung war auch in unserer Studie bei fast allen Kindern (29/33) vorhanden. Bei den verbleibenden 4 Kindern lag eine Bewegungsstörung im Sinne einer überwiegenden Spastik vor, bei der die hyperkinetische Komponente weniger prominent ausgeprägt war. Somit zeigten alle 33 Kinder eine mit der Diagnose PCH 2 vereinbare Störung der willkürlichen Motorik. Dies bestätigt erneut die Ergebnisse der Studien von Steinlin et al. (2007), hier wiesen 21 von 21 Kindern eine Bewegungsstörung im Sinne einer Spastik,

Dystonie bzw. einer Kombination auf, und Namavar et al. (2011) mit Dyskinesien bzw. Dystonien bei 69 von 72 Kindern [37; 51]. Auch bei Budde et al. (2008) zeigten 48 von 52 Kindern eine Chorea bzw. Dystonie [11]. Übereinstimmend mit sämtlichen Veröffentlichungen kann auch in dieser Studie das Vorliegen einer überwiegend hyperkinetischen Bewegungsstörung, seltener einer vorrangig spastischen Bewegungsstörung, als eines der Hauptsymptome der PCH 2 angesehen werden. Die Erkrankung PCH 2 korreliert laut den Ergebnissen dieser Studie in 100% der Fälle mit einer extrapyramidalen Bewegungsstörung, die sich im Verlauf der Erkrankung - auch durch medikamentöse Behandlung - nicht bessert. Eine deutliche Verbesserung der Dystonie/Dyskinesie durch eine Therapie mit Levodopa wie sie von Grosso et al. (2002) beschrieben wurde [23], konnte in dem Fall, in dem dieses Medikament einem teilnehmenden Kind unserer Studie verabreicht wurde, nicht bestätigt werden.

Dystone Krisen wurden im Zusammenhang mit PCH 2 bereits im Einzelfall beschrieben. Grosso et al. publizierten 2002 den Fall eines Kindes mit dystonen Krisen. Diese wurden beschrieben als teilweise mehrere Stunden anhaltende Phasen einer gemischten Bewegungsstörung mit Anteilen einer Dystonie und einer Choreoathetose. Eine auslösende Ursache war nicht bekannt. Das beschriebene Kind schwitzte stark während einer solchen Krise, zeigte eine psychomotorische Irritabilität und weinte. Das Auftreten dieser dystonen Krisen konnte unter einer Therapie mit Levodopa und Carbidopa erfolgreich verhindert werden. Hin und wieder gingen derartige Krisen mit Erbrechen einher. Zwei derartige dystone Krisen konnten von Grosso et al. im EEG aufgezeichnet werden, wobei die interiktale EEG-Aktivität während dieser Phasen unverändert blieb [23]. In unserer Studie konnten dystone Attacken/Krisen bei 11 Kindern beobachtet und systematisch beschrieben werden. Die Kinder nahmen hierbei zusätzlich zu den von Grosso et al. beschriebenen Auffälligkeiten eine c-förmige Haltung ein, die teilweise über Stunden anhielt. Der Beginn lag bei allen 11 Kindern innerhalb der ersten 6 Lebensjahre. Kinder die bis dahin keine dystonen Attacken gezeigt hatten, entwickelten diese auch zu einem späteren Zeitpunkt ihres Lebens nicht mehr. 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. Bei 4 Kindern schien ein Zusammenhang mit gastroösophagealem Reflux vorzuliegen, da ein Auftreten dieser dystonen Attacken in unmittelbarem Zusammenhang mit Linksseitenlage oder Bauchlage gebracht werden konnte. Bemerkenswert war, dass die Häufigkeit des Auftretens in 2 Fällen durch die Gabe eines Protonenpumpenhemmers herabgesetzt werden konnte. Eine medikamentöse Therapie, sei es zur Unterbrechung einer akuten Attacke oder zur Langzeittherapie, zeigte nur in den seltensten Fällen Wirkung. Bei einem Kind wurde Levodopa ohne Effekt verabreicht – im Gegensatz zu dem Bericht von Grosso et al. (2002) [23]. Es zeigte keinerlei Wirkung. 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.

Epileptische Anfälle kommen bei Kindern mit PCH 2 häufig vor. Bereits in einer der ersten Publikationen von Barth et al. (1990) wurden in 3 Fällen Grand mal-Anfälle beschrieben [7]. Eine Epilepsie gilt mittlerweile neben der Mikrozephalie, der extrapyramidalen Bewegungsstörung und den Fütterschwierigkeiten als eines der Hauptsymptome der PCH 2, tritt aber auch bei anderen Formen der PCH auf. Bei Steinlin et al. (2007) litten knapp die Hälfte aller Kinder unter Krampfanfällen (14/21) [51]. Namavar et al. (2011) berichteten, dass in einer untersuchten Gruppe von 54 Kindern mit der PCH 2 typischen Mutation 44 Kinder unter Krampfanfällen litten [37]. Eine hohe Prävalenz von epileptischen Anfällen war auch in der von uns untersuchten Gruppe vorhanden. 26 von 33 Kindern zeigten epileptische Anfälle. Das durchschnittliche Alter, in dem epileptische Anfälle erstmalig auftraten waren 29 Monate. Die Tatsache, dass alle Kinder, die in unserer Studie keine Krampfanfälle zeigten, 28 Monate oder jünger waren, bestätigt die Aussage von Namavar et al. (2011), dass die

Wahrscheinlichkeit Krampfanfälle zu entwickeln mit zunehmendem Alter der Kinder ansteigt [37]. Ein Sistieren der epileptischen Anfälle konnte in unserer Studie bei 3 Kindern beobachtet werden. Dieses war in 2 Fällen mit einer antiepileptischen Dauermedikation in Zusammenhang zu bringen. Eine eindeutig erfolgreiche Therapie für die im Rahmen der PCH 2 auftretenden epileptischen Anfälle ist nicht bekannt. Als wirksame Medikamente zur Einstellung der epileptischen Anfälle im Sinne einer Reduktion der Anfallshäufigkeit zeigten sich Phenobarbital (z.B. Luminal®, in 11 von 15 Fällen erfolgreich) und Topiramate (z.B. Topamac®, in 6 von 7 Fällen erfolgreich). Unwirksam bzw. mit zu vielen Nebenwirkungen behaftet waren Clobazam (z.B. Frisium®, in 5 von 6 Fällen nicht erfolgreich) und Levetiracetam (z.B. Keppra®, in 6 von 8 Fällen nicht erfolgreich).

Temperaturregulationsstörungen, meist in Form von hyperthermen Entgleisungen, die medikamentös nur schwer zu beeinflussen sind, sind für die PCH 2 bereits beschrieben. Barth et al. (1990) berichtet von 2 Kindern, die während einer hyperthermen Krise mit Temperaturen von bis zu 41°C und einer schweren Dyskinesie, verstarben [7]. Uhl et al. (1998) beschrieben ein weiteres Kind, welches im Alter von 2,5 Jahren im Rahmen einer hyperthermen Krise, einhergehend mit schwerster Chorea, verstarb [56]. Des Weiteren beschrieben Barth et al. (2007) schwere Hyperthermien mit begleitender Rhabdomyolyse in 2 Fällen [6]. Hypertherme Entgleisungen meist ohne erkennbare, beispielsweise infektiöse, Ursache oder sehr schnelle Fieberanstiege bei Infekten, zeigten in unserer Studie 22 von 33 Kindern. Diese gingen meist mit einem allgemeinen Unwohlsein der Kinder einher, welches sich insbesondere durch eine Zunahme der dyskinetischen Bewegungen, Unruhe und Schreien äußerte. Fiebersenkende Medikamente halfen nicht in allen Fällen, die Körpertemperatur zu senken, können aber ggf. kombiniert mit antiepileptischen Medikamenten helfen die Kinder zu beruhigen, was einem weiteren Fieberanstieg vorbeugen kann und einen Fieberkrampf zu vermeiden. Eine physikalische Kühlung im Sinne von kühlen Bädern, etc. hingegen half bei vielen Kindern, die Körpertemperatur wieder zu senken. 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 hatte. 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. Ebenso wichtig erscheint, dass bei den männlichen Teilnehmern in 8 von 10 Fällen ein Maldescensus testis beobachtet wurde, ein Kind zeigte ein hypoplastisches männliches Genitale. In der Literatur ist dies ebenfalls beschrieben. Grellner et al. (2000) berichteten von einem Kind mit nicht deszendierten Hoden, das im Alter von 1,5 Jahren plötzlich verstarb [22]. Der Fallbericht von Anderson et al. (2011) über einen männlichen Säugling mit hypoplastischem männlichen Genitale und beidseits nicht tastbaren Hoden führte zu einer neuen Unterform der Pontocerebellären Hypoplasien, der PCH 7 [2]. Bereits 1998 hatten Hashimoto et al. von einem Jungen berichtet, der pränatal durch eine Wachstumsretardierung und eine Mikrozephalie auffällig geworden war, dann ebenfalls ein hypoplastisches männliches Genitale aufwies und im Alter von 6 Tagen an respiratorischer Insuffizienz verstarb [24]. Da auch im Rahmen unserer Studie die Probanden sowohl einen Maldescensus testis als auch in einem Fall ein hypoplastisches männliches Genitale zeigten, es sich aber in allen Fällen um eine molekulargenetisch gesicherte PCH 2 handelt, kann ein abnormales männliches Genitale nicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Formen der PCH herangezogen werden.

Die motorische und kognitive Entwicklung von Kindern mit PCH 2 ist stark eingeschränkt [5]. So erreichen nur die wenigsten Kinder Meilensteine der kindlichen Entwicklung wie beispielsweise das freie Sitzen. Die Kontrolle willkürlicher Bewegungen ist stark beeinträchtigt [37]. 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. So verfügten in unserer Studie 23 Kinder über eine kurzzeitige Kopfkontrolle, Drehen konnten sich 18 Kinder, wobei 5 Kinder dies mit zunehmendem Alter wieder aufgaben. Freies Sitzen war 3 Kindern möglich, ein Kind verlernte es allerdings wieder. Diese motorischen

Entwicklungsschritte waren anhand von Arztbriefen verifizierbar, wobei insbesondere das freie Sitzen in den genannten 3 Fällen von den behandelnden Ärzten deutlich hervorgehoben wurde. Bei Barth et al. (1995) war das freie Sitzen einem von 16 Kindern möglich, insgesamt 10 Kinder konnten mit Unterstützung an Thorax oder Schultern sitzen, 6 Kinder verfügten über keinerlei Kopfkontrolle [5]. Namavar et al. (2011) berichteten von ebenfalls einem aus 49 Kindern, welches das freie Sitzen erlernte, weitere 18 konnten mit Unterstützung sitzen, 28 zeigten keine Kopfkontrolle [37]. Von den 21 von Steinlin et al. (2007) untersuchten Kindern war das freie Sitzen keinem möglich [51]. Gezieltes Greifen war wenigen Kindern (8 von 33) möglich. Den eindeutigen Versuch, angebotene Gegenstände zu erreichen zeigten allerdings 25 von 33. Bei Namavar et al. (2001) war bei 10 von 55 Kindern eine vorsätzliche Handkontrolle zu beobachten [37]. Das Aufnehmen von sozialem Kontakt war 24 von 33 Kindern über soziales Lächeln möglich, 19 zeigten ein gezieltes Lautieren um Wünsche, Zu- oder Abneigung auszudrücken. Dieses Lautieren entsprach allerdings keinen spezifischen Worten. Über die Fähigkeit spezifische Worte im Sinne von Doppelsilben zu bilden, um beispielsweise die Eltern anzusprechen, verfügten 4 Kinder. Eine Vokalisation von Worten war bei Steinlin et al. (2007) einem von 21 Kindern möglich [51]. Fixieren und Blickfolgebewegungen zeigten 26 von 33 Kindern zumindest kurzzeitig, bei Steinlin et al. (2007) waren es 8 von 21 [51]. Obwohl die Angaben in der vorliegenden Studie von den Eltern der betroffenen 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 Voraussetzungen 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.

Eine Mikrozephalie lag in dieser Studie ab einem Alter von 3 Jahren bei allen Kindern vor. Zum Zeitpunkt der Geburt lag nur bei 6 von 31 Kindern eine Mikrozephalie vor. Lediglich ein Kind entwickelte im Laufe seines Lebens keine Mikrozephalie, dieses verstarb allerdings in einem Alter von 9 Monaten, der letzte vorliegende SDS-Wert für den Kopfumfang betrug in einem Alter von 6 Monaten -0,41. 2 von 31 Kindern hatten bei der Geburt noch einen Kopfumfang, dessen SDS-Wert größer 0,0 war. Der mittlere SDS- Wert für dem Kopfumfang lag bereits zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung U4 im Alter von 3-4 Monaten im pathologischen Bereich von kleiner -2,0. Die einzelnen SDS-Werte und dementsprechend auch der mittlere SDS-Wert wichen zunächst mit zunehmenden Alter immer weiter von der Norm ab, lag der Wert bei der U1 noch bei -1,23, so lag er bei der U6 bei -4,80 und bei der U7 bei -5,87. Zwischen der U7 im Alter von 2 Jahren und der U9 im Alter von 5 Jahren konnte eine Stabilisierung des mittleren Wertes auf Werte um minus 5,5 beobachtet werden. Die Mikrozephalie gilt als eines der klinischen Hauptkriterien für die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2, in allen vorangegangenen Studien mit größerer Fallzahl, konnte sie ausnahmslos bei den Betroffenen nachgewiesen werden [11; 12; 37; 51]. In der Literatur wird von einer progressiven Mikrozephalie ausgegangen, unter anderem aufgrund der Tatsache, dass diese häufig intrauterin und zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vorhanden ist. Bei Steinlin et al. (2007) beispielsweise, waren 18 von 21 Kindern unmittelbar nach der Geburt noch normozephal, die Mikrozephalie entwickelte sich erst während der Kindheit [51]. Auch Namavar et al. (2011) zeigten in einem anschaulichen Schaubild den progressiven Verlauf der Mikrozephalie innerhalb der ersten 3 Lebensjahre betroffener Kinder [37]. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Studie insofern, dass auch in diesem Kollektiv intrauterin lediglich 4 Kinder als mikrozephal galten, zum Zeitpunkt der Geburt zeigten 6 Kinder eine Mikrozephalie. Auch die zunehmend von der Norm abweichenden mittleren SDS-Werte sprechen für einen progressiven Verlauf bis zum 2. Lebensjahr. Von da an konnte allerdings eine Stabilisierung des mittleren Wertes bis hin zur letzten Datenerhebung im Alter von 5 Jahren

beobachtet werden, der Kopfumfang der Kinder blieb zwar stark mikrozephal, wich aber nicht mehr weiter von der Norm ab.

Betrachtet man Körpergröße, Körpergewicht und den Body-Mass-Index (BMI), so sieht man auch hier eine Tendenz hin zu pathologisch niedrigen Werten, wenn auch nicht so gravierend wie im Falle des Kopfumfanges. Während zum Zeitpunkt der Geburt lediglich ein Kind eine Körperlänge im pathologisch niedrigen Bereich (SDS-Wert $< -2,0$) aufwies, waren es im Alter von einem Jahr bereits 3, im Alter von 2 Jahren 6 und im Alter von 5 Jahren 9 Kinder. Der mittlere SDS-Wert für die Körpergröße lag zum Zeitpunkt der Geburt bei $-0,19$, zum Zeitpunkt der U9 bei $-2,14$. Das Körpergewicht entwickelte sich von einem mittleren SDS-Wert von $-0,25$ unmittelbar nach der Geburt hin zu einem SDS-Wert von kleiner $-2,0$ ab einem Alter von einem Jahr. Lediglich der BMI zeigte Werte, die zwar zu den Zeitpunkten der U6, U7a und U8 im pathologisch niedrigen Bereich lagen, sich aber zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung im Alter von 5 Jahren mit einem mittleren SDS-Wert von $-1,66$ wieder im niedrig normalen Bereich befanden. In der Literatur finden sich Werte zu Körpergröße und –gewicht nur in Fallberichten. So berichteten Sans-Fitó et al. (2002) von einem Kind, welches zum Zeitpunkt der Geburt sowohl für das Körpergewicht als auch die Körpergröße auf der 50. Perzentile lag. Im Alter von 14 Monaten war das Körpergewicht auf die 25. Perzentile abgesunken, der Wert für die Körpergröße lag mittlerweile auf der 75. Perzentile [48]. Graham et al. (2010) beschrieben frühgeborenen Zwillinge, deren Werte für die Körperlänge und das –gewicht zum Zeitpunkt der Geburt auf der 50. Perzentile und im 6. Lebensmonat auf der 10. (Gewicht) bzw. 25. Perzentile (Größe) lagen [21]. Werte, die Größen- und Gewichtsentwicklung der Kinder über einen längeren Zeitraum beobachteten, liegen keine vor, sodass aus den vorhandenen Fallberichten und den von uns erhobenen Daten davon ausgegangen werden muss, dass die Kinder mit zunehmendem Lebensalter sowohl was die Größe, als auch was das Gewicht angeht, zunehmend von der altersentsprechenden Norm abweichen.

PEG-Sonde: von 21 Kindern wird berichtet, dass sie mit PEG versorgt werden mussten. Die Auswirkung der Versorgung über eine PEG-Sonde auf die

somatischen Parameter konnte lediglich an vier ausgewählten Beispielen näher betrachtet werden. Die individuellen Verläufe von BMI und sogar Kopfumfang zeigen eine Stabilisierung. Eine eindeutige Aussage über die Auswirkungen der PEG-Sonde auf die Entwicklung der Körpermaße, der Symptome oder der motorischen und kognitiven Entwicklung lässt sich hieraus jedoch nicht ableiten. nicht deutlich von der Gesamtheit der Kinder zu unterscheiden. Um die Auswirkungen einer frühzeitigen PEG-Versorgung auf die Entwicklung der Kinder genauer zu untersuchen, 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.

4.2 Unterscheidung pränatal auffälliger und pränatal unauffälliger Kinder

Zehn der 33 Kinder zeigten bereits pränatal Auffälligkeiten im Sinne eines Polyhydramnions (4/33 Schwangerschaften), einer Mikrozephalie (4/33 Schwangerschaften) und/oder eines von den Müttern empfundenen Zitterns bzw. Myoklonien der Feten (6/33 Schwangerschaften). Die während der Schwangerschaft verspürten Bewegungen hätten sie, sobald sie die Bewegungen ihrer Kinder nach der Geburt gesehen hätten, diesen eindeutig zuordnen können. Diese Anzahl (knapp ein Drittel der Kinder) erscheint im Vergleich zu früheren Publikationen doch sehr hoch, da zuvor die Schwangerschaften mit an PCH 2 erkrankten Kindern meist als unauffällig beschrieben wurden. Lediglich von einem Polyhydramnion wurde von Steinlin et al. (2007) in 2 von 21 Schwangerschaften [51], bei Grosso et al. (2002) in einem Fallbericht [23] und bei Namavar et al. (2010) in 3 von 67 Schwangerschaften [37] berichtet. Ansonsten sind pränatale Auffälligkeiten in der Literatur meist in Zusammenhang mit anderen Formen der PCH beschrieben. Bei der PCH 4 werden kongenitale Kontrakturen und ein Polyhydramnion häufig beobachtet [1; 11; 13; 38]. Kinder mit PCH 5 zeigen bereits intrauterin krampfartige Episoden [42].

Für das mittlere Überleben der Kinder ergab sich zwischen der Gruppe der pränatal auffälligen und der Gruppe der pränatal nicht auffälligen Kinder kein statistisch signifikanter Unterschied. Die 5-Jahresüberlebenschance lag bei den pränatal auffälligen Kindern mit 77,8% zwar hinter der der nicht auffälligen Kinder (94,1%), die 10-Jahres-Überlebenschancen der beiden Gruppen liegen hingegen beinahe gleichauf (42,9% pränatal auffällige Kinder; 50% pränatal nicht auffällige Kinder).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war weder hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer (Geburt jeweils in der 39. SSW), noch hinsichtlich des Geburtsmodus (Kaiserschnitt: 26,1% bei den unauffälligen Kindern, 30% bei den pränatal auffälligen) zu finden. Auch die APGAR-Werte nach einer (8,1 bzw. 8,3), fünf (9,2 bzw. 9,3) und zehn Minuten (9,6 bzw. 9,7) waren nahezu identisch. Eine Weiterbehandlung in einer Kinderklinik war bei den pränatal auffälligen Kindern mit 7 von 10 Fällen (70%) etwas häufiger nötig als bei den pränatal unauffälligen Kindern (56,5%). Kurzzeitig beatmungspflichtig war aus beiden Gruppen jeweils ein Kind.

Die pränatal auffälligen Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3165 g und somit einem mittleren SDS-Wert von -0,81 signifikant (p-Wert: 0,0397) leichter als die Kinder, die pränatal nicht auffällig wurden (mittleres Geburtsgewicht: 3472,6g; mittlerer SDS-Wert: -0,01). Für die übrigen Werte zum Zeitpunkt der Geburt (Körperlänge, frontooccipitaler Kopfumfang) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Für die abgefragten Symptome in der Neonatalperiode ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der pränatal auffälligen und der der pränatal nicht auffälligen Kinder.

Für die Symptome, die die Kinder nach der Neonatalperiode aufwiesen ergab sich nur bei dem Symptom vermehrtes Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,0269) hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens. Die pränatal auffälligen Kinder zeigten das Symptom seltener (8/10) als die pränatal nicht auffälligen Kindern. Bei diesen war das Symptom bei allen (23/23) Kindern vorhanden.

Auch die kognitive und motorische Entwicklung unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen kaum. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich lediglich bezüglich des Alters, in dem das gezielte Greifen erlernt wurde und der Anzahl der Kinder, die eine adäquate Reaktion auf Lob, Tadel, Aufforderungen oder auf bekannte Dinge zeigen. Zum Zeitpunkt des Erlernens des gezielten Greifens waren die pränatal unauffälligen Kinder mit 39 Monaten deutlich jünger wie die pränatal auffälligen Kinder mit 84 Monaten (p-Wert: 0,0442). Eine adäquate Reaktion auf Lob, Tadel bzw. einfache Aufforderungen zeigten signifikant mehr Kinder aus der Gruppe der pränatal auffälligen Kinder (p-Wert: 0,0494). Eine Reaktion auf bekannte Dinge oder Abläufe hingegen war bei den pränatal nicht auffälligen Kindern signifikant häufiger zu beobachten (p-Wert: 0,0380).

Die somatischen Daten der Kinder weisen lediglich zu einigen wenigen Erhebungszeitpunkten statistisch signifikante Differenzen auf. Waren die pränatal auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der U1 unmittelbar nach der Geburt mit einem mittleren SDS-Wert von -0,81 noch signifikant leichter als die pränatal unauffälligen Kinder mit einem mittleren SDS-Wert von -0,01 (p-Wert: 0,0397), so waren statistisch signifikante Unterschiede bereits ab dem Zeitpunkt der U2 nicht mehr nachweisbar. Im Alter von 5 Jahren waren die pränatal unauffälligen Kinder signifikant leichter (mittlerer SDS-Wert: -2,84) im Vergleich zu den auffälligen Kindern (mittlerer SDS-Wert: -0,39; p-Wert: 0,0272), allerdings lagen auch nur noch von 2 Kindern, die intrauterin auffällig wurden Angaben vor, sodass diese Zahl nicht als repräsentativ angesehen werden kann. Hinsichtlich der Körperlänge waren die intrauterin auffälligen Kinder einmalig zum Zeitpunkt der U3 signifikant kleiner (mittlerer SDS-Wert: -1,24) als ihre pränatal unauffälligen Altersgenossen (mittlerer SDS-Wert: 0,03; p-Wert: 0,0469). Von diesen vereinzelt Differenzen abgesehen ergaben sich hinsichtlich der Körperlänge und des -gewichts keine weiteren signifikanten Unterschiede. Der Kopfumfang und der Wert für den BMI unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Aufgrund der Tatsache, dass die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2, Typ 4 und Typ 5 durch Mutationen des TSEN-Gens hervorgerufen werden und alle 3

Unterformen ein ähnliches, wenn auch unterschiedlich stark ausgeprägtes klinisches Erscheinungsbild aufweisen, schlugen Namavar et al. 2011 vor, die Unterteilung in diese 3 Unterformen zu überdenken und sie stattdessen als ein Spektrum klinischer Manifestationen verursacht von unterschiedlichen Mutationen des TSEN-Gens unter dem Begriff TSENopathien zusammenzufassen [39]. Auch Maricich et al. (2011) waren der Meinung, dass eine Unterscheidung der PCH-Unterformen anhand von Klinik, Bildgebung und neuropathologischen Befunden nicht eindeutig möglich ist [35] und Hevner schrieb bereits 2007, dass es sich bei den beiden Unterformen, der PCH 2 und der PCH 4, um ein Kontinuum handeln könne [27]. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Thesen. Zwar waren alle Kinder in unserer Studie molekulargenetisch eindeutig als PCH 2 mit der typischen Mutation diagnostiziert, dennoch zeigten einige Kinder pränatale Auffälligkeiten, die für die PCH 2 eher selten, für beispielsweise die PCH 4 aber typisch sind. Betrachtet man die Kinder über einen längeren Zeitraum, sind kaum statistisch signifikante Unterschiede zwischen den pränatal unauffälligen Kindern und jenen Kindern, die pränatal Auffälligkeiten aufwiesen, festzustellen. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass alle Kinder, die bereits pränatal Auffälligkeiten im Sinne eines Polyhydramnions, einer Mikrozephalie oder intrauteriner Myoklonien zeigen, schlechtere Startvoraussetzungen haben und sich dementsprechend schlechter entwickeln bzw. ein ausgeprägteres Krankheitsbild aufweisen. Abgesehen von der molekulargenetischen Einteilung scheint es also klinisch so, als ob es sich bei diesen 3 Formen der PCH, der PCH 2, der PCH 4 und der PCH 5, um unterschiedliche Ausprägungen einer Erkrankung handelt. Eine Voraussage über die Entwicklung der Kinder anhand pränataler Auffälligkeiten ist nicht möglich. Die 10 Kinder, die in der vorliegenden Studie pränatale Auffälligkeiten aufwiesen, sich später allerdings entsprechend ihrer erkrankten Altersgenossen mit PCH 2 entwickelten, könnten also einer Art Übergangsform zwischen der klinisch milder verlaufenden PCH 2 und den schwerer verlaufenden Formen der PCH 4 und PCH 5 darstellen.

5. Beantwortung der Fragen

Frage 1: Gibt es neue Erkenntnisse in Bezug auf die Lebenserwartung und die Todesursachen von Kindern mit PCH 2?

Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 91 Monate. Dies liegt deutlich höher als die Angaben in der einzigen früheren Studie, in der hierzu eine Aussage gemacht wurde, dort lag das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes bei 50 Monaten [37]. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 88,5%, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 46,7%. Das älteste Kind der vorliegenden Studie war 19 Jahre und 6 Monate alt. Todesursachen waren Aspiration und Erstickten (4/9), Pneumonie (1/9), Krampfanfall mit Apnoen (1/9), Multiorganversagen (1/9), Hypothermie (1/9), Asystolie unklarer Ursache (1/9).

Frage 2: Welche Symptome zeigen Kinder mit PCH 2 und wie ist deren zeitlicher Verlauf?

Die häufigsten Symptome sind Fütterschwierigkeiten (33/33), eine extrapyramidale Bewegungsstörung (33/33), Schlafstörungen (32/33), vermehrtes Erbrechen (31/33) und Krampfanfälle (26/33). Mit zunehmendem Alter scheinen fast alle Kinder Krampfanfälle zu entwickeln, welche medikamentös nur gering beeinflussbar sind. Die extrapyramidale Bewegungsstörung bleibt zeitlebens vorhanden, ebenso die Fütterschwierigkeiten in der überwiegenden Anzahl der Fälle. Weitere Symptome sind dystone Attacken (11/33), die allerdings in der Hälfte der Fälle (5/11) mit zunehmendem Alter wieder sistieren, und eine zentrale Temperaturregulationsstörung (22/33), meist einhergehend mit Hyper- selten mit Hypothermien.

Frage 3: Wie verläuft die motorische und kognitive Entwicklung von Kindern mit PCH 2? Sind im natürlichen Verlauf Fort- bzw. Rückschritte erkennbar?

Sowohl die motorische als auch die kognitive Entwicklung der Kinder ist stark eingeschränkt, zeigt aber individuell große Unterschiede. Einige Kinder konnten frei sitzen (3/33) oder sich über Doppelsilben verständliche machen (4/33). Vielen Kindern ist eine soziale Kontaktaufnahme durch ein soziales Lächeln (24/33) oder Lautieren (19/33) möglich. Trotz der stark beeinträchtigten

willkürlichen Motorik ist eine zumindest kurzzeitige Kopfkontrolle häufig vorhanden (23/33), viele Kinder zeigen den eindeutigen Versuch nach angebotenen Dingen zu greifen (25/33), ein gezieltes Greifen ist allerdings nur selten möglich (8/33). Auch das Fixieren und Blickfolgebewegungen zeigen viele Kinder, wenn auch eingeschränkt (26/33). Bei einem Großteil der Kinder sind keine Entwicklungsrückschritte zu beobachten.

Frage 4: Gibt es medikamentöse, operative oder supportive Therapien, von denen erkrankte Kinder profitieren?

Medikamentös erweisen sich insbesondere Protonenpumpenhemmer gegen den gastroösophagealen Reflux erfolgreich. Gegen die epileptischen Anfälle zeigen insbesondere Phenobarbital (in 11/15 Fällen erfolgreich) und Topiramal (in 6/7 Fällen erfolgreich) eine gute Wirkung, wobei eine komplette Anfallsfreiheit nur selten zu erreichen ist. Alle anderen verabreichten Medikamente zeigen individuell sehr unterschiedliche Wirkungen, sodass sich daraus keine allgemeinen Empfehlungen ableiten lassen.

Bei Kindern mit deutlichen Beschwerden aufgrund einer gastroösophagealen Refluxkrankheit erweist sich eine Fundoplicatio häufig als erfolgreich. Die Anlage einer PEG-Sonde stellt aus subjektiver Sicht der Eltern in den meisten Fällen eine große Erleichterung der Ernährungssituation dar. Um eine genaue Aussage bezüglich des Einflusses der Ernährung über eine PEG-Sonde auf den langfristigen Gewichts-, Wachstums- sowie Entwicklungsverlauf ist im Rahmen dieser Studie nicht möglich, da zu wenige Kinder über einen längeren Zeitraum mit einer PEG-Sonde beobachtet werden konnten.

Wiederrum subjektiv von den Eltern berichtet, profitieren die Kinder des Weiteren von Physiotherapie und sämtlichen weiteren Therapien, die die Kinder fordern und fördern, wie beispielsweise Ergotherapie, Sehfrühförderung, Therapie mit Tieren, usw.

Frage 5: Wie hoch ist der pflegerische Aufwand für ein Kind mit PCH 2?

Der pflegerische Aufwand für ein an PCH 2 erkranktes Kind ist sehr hoch. In den meisten Fällen wird zusätzliche Hilfe für im Durchschnitt 53 Stunden pro Woche in Anspruch genommen (27/33). Insbesondere die Nahrungsaufnahme

und die Probleme beim Ein- bzw. Durchschlafen erschweren den Alltag in vielen Familien erheblich. Eine Pflegestufe III sollte beantragt werden. Betroffene Familien sollten auf die Möglichkeiten professioneller Unterstützung hingewiesen und bei deren Beantragung unterstützt werden.

Frage 6: Unterscheiden sich pränatal auffällige von pränatal nicht auffälligen Kindern in Bezug auf Symptome und physische, motorische und kognitive Entwicklung?

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten weder im Hinblick auf das Überleben, noch auf Symptome oder Entwicklung statistisch signifikante Unterschiede zwischen pränatal auffälligen und pränatal unauffälligen Kindern gefunden werden.

6. Fazit

Die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2 ist eine seltene Erkrankung, deren natürlicher Verlauf in der vorliegenden Studie anhand einer verhältnismäßig großen Teilnehmerzahl näher beleuchtet werden konnte. Betroffene Kinder erreichen mit einer Wahrscheinlichkeit von 46,7% das 10. Lebensjahr. Die ersten Symptome zeigen sich häufig bereits in der Neonatalperiode. Treten während einer Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind Auffälligkeiten auf – hier beschrieben in etwa einem Drittel der Fälle, erfasst wurden: Polyhydramnion, Mikrozephalie, Zittern des Feten - können diese nicht als Hinweis darauf gedeutet werden, dass der Krankheitsverlauf schwerer oder die Entwicklung stärker beeinträchtigt ist.

Insbesondere Fütterschwierigkeiten und extrapyramidale Bewegungsstörungen sind typische Symptome der Erkrankung, die alle Betroffenen aufweisen. Weitere häufige Symptome sind Erbrechen, Schlafstörungen und Krampfanfälle. Obwohl die kognitive und motorische Entwicklung von Erkrankten stark eingeschränkt ist, ergeben sich deutliche interindividuelle Unterschiede, was beispielsweise die Kopfkontrolle, das freie Sitzen oder die Möglichkeiten zur Kommunikation betrifft. Eine Mikrozephalie tritt mit zunehmendem Alter bei allen Kindern auf. Auch Körpergröße und Gewicht zeigen eine abnehmende Tendenz, wenn auch nicht so gravierend, wie dies beim Kopfumfang der Fall ist. Bezüglich Therapien kann diese Studie lediglich eine subjektive Einschätzung wirksamer Therapien liefern. Insbesondere im Hinblick auf die Krampfanfälle scheint auf Grundlage der vorliegenden Daten eine primäre Therapie mit Phenobarbital und Topiramat sinnvoll. Von Protonenpumpenhemmern scheinen die meisten Kinder zu profitieren.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie möchte den natürlichen Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie an einer möglichst großen, aber genetisch homogenen, Kohorte näher beschreiben, um neue Erkenntnisse insbesondere über die Entwicklung, das Wachstum und den Verlauf der Symptome zu vermitteln. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich Kinder, die bereits pränatal durch ein Polyhydramnion, eine Mikrozephalie oder intrauterine Myoklonien auffällig wurden in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Entwicklung unterscheiden. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines Fragebogens, der in einem telefonischen Interview zusammen mit den Eltern der Betroffenen ausgefüllt und mit den medizinischen Akten abgeglichen wurde. Insgesamt konnten Daten von 33 Erkrankten (17 Jungen; 16 Mädchen) erhoben werden. In neun Fällen wurde die Datenerhebung post mortem durchgeführt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 91 Monate. Der älteste Teilnehmer war 19,5 Jahre alt. Mit Ausnahme von 2 Kindern – Geschwisterkinder anderer erkrankter Studienteilnehmer mit typischer klinischer Symptomatik – war die Diagnose bei allen Teilnehmern molekulargenetisch gesichert, alle trugen die homozygote missense Mutation 919 G>T, p.Ala307S im TSEN 54 Gen.

Ein Polyhydramnion (4/33), eine Mikrozephalie des Feten (4/33) oder ein intrauterines Zittern bzw. Myoklonien (6/33) waren im Rahmen der Studie definierte spezifische Auffälligkeiten, die bei einer Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind auftreten können. Eine pränatale Diagnostik ist allerdings lediglich anhand einer molekulargenetischen Diagnostik zuverlässig möglich.

Bei der Geburt waren die Kinder nur selten mikrozephal (6/31), mit zunehmendem Alter entwickelten aber alle Betroffenen eine Mikrozephalie (11/11 ab einem Alter von 36 Monaten). Die Kinder fielen in der Neonatalperiode zumeist bereits durch Fütterschwierigkeiten (28/33), Irritabilität (21/33) und einen muskulären Hypertonus (16/33) auf. Atemprobleme waren ebenfalls ein häufiges Problem (11/33 in der Neonatalperiode), wobei eine maschinelle Beatmung nur selten notwendig war (2/33). Die teilweise gravierenden Fütterschwierigkeiten blieben zumeist ein Leben lang bestehen

und erforderten häufig die Versorgung mit einer PEG-Sonde (21/33). Mit zunehmendem Alter entwickelten die meisten Kinder Krampfanfälle (26/31), die medikamentös nur schwer einzustellen waren. Am erfolgreichsten zeigten sich Phenobarbital und Topiramate. Des Weiteren litten viele Kinder (11/33) unter sogenannten dystonen Attacken, einer über Stunden anhaltenden c-förmigen Körperhaltung, die teilweise mit extremem Unwohlsein, Schreien und teilweise Erbrechen der Kinder einhergeht. Eine medikamentöse Beeinflussung war zumeist nicht möglich, in beinahe 50% der Fälle (5/11) verschwanden diese Attacken mit zunehmendem Alter wieder. Die häufig auftretende gastroösophageale Refluxerkrankung (23/29) machte häufig die Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder eine Fundoplicatio notwendig. Bezüglich der Entwicklung verfügten viele Kinder (26/33) über eine kurzfristige Kopfkontrolle, auch das visuelle Fixieren und Verfolgen von Gegenständen war einigen möglich (26/33). Die Meilensteine des gezielten Greifens (8/33), des Gebrauchs spezifischer Worte (4/33) oder des freien Sitzens (3/33) wurden hingegen nur selten. Insgesamt wurden die angegebenen Entwicklungsschritte stark verzögert erreicht. Ob und wann ein an PCH 2 erkranktes Kind bestimmte Entwicklungsschritte erreicht, kann nur schwer vorhergesagt werden, insgesamt ist aber eine große individuelle Variabilität vorhanden, die unbedingt gefördert werden sollte. Hierbei profitieren die Kinder stark von spezifischen Therapien wie Ergo- oder Physiotherapie.

Die 10 Kinder, die in dieser Studie bereits pränatal auffällig wurden, unterschieden sich weder im Verlauf der Erkrankung noch in ihrer Entwicklung von den Kindern, die pränatal unauffällig waren. Anhand von Auffälligkeiten in der Schwangerschaft mit einem an PCH 2 erkrankten Kind, wie einem Polyhydramnion, einer Mikrozephalie oder intrauterinen Myoklonien, kann also keine Vorhersage über den Verlauf der Erkrankung gestellt werden.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Albrecht S, Schneider M C, Belmont J, Armstrong D L (1993) Fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and micrencephaly. *Acta Neuropathol* 85: 394-399
- [2] Anderson C, Davies J H, Lamont L, Foulds N (2011) Early pontocerebellar hypoplasia with vanishing testes: A new syndrome? *Am J Med Genet A* 155A(4): 667-672
- [3] Barth P G (1993) Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev* 15: 411-422
- [4] Barth P G, Aronica E, de Vries L, Nikkels P G, Scheper W, Hoozemans J J, Poll-The B T, Troost D (2007) Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 114(4): 373-386
- [5] 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
- [6] Barth P G, Ryan M M, Webster R I, Aronica E, Kan A, Ramkema M, Jardine P, Poll-The B T (2008) Rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH-2). *Neuromuscul Disord* 18(1): 52-58
- [7] Barth P G, Vrensen G F J M, Uylings H B M, Oorthuys J W E, Stam F C (1990) Inherited syndrome of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. *J Neurol Sci* 97: 25-42
- [8] Braegger C, Jenni O, Konrad D, Molinari L (2011) Neue Wachstumskurven für die Schweiz. *Paediatrica* 22: 9-11
- [9] Brouwer B (1924) Hypoplasia ponto-neocerebellaris. *Psychiatr Neurol (Amsterdam)* 6: 461-469

- [10] Brun R (1917) Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. Epikritische Bemerkungen zur Entwicklungspathologie, Morphologie und Klinik der umschriebenen Entwicklungshemmungen des Neozerebellums. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1: 48-105
- [11] 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
- [12] Cassandrini D, Biancheri R, Tessa A, Di Rocco M, Di Capua M, Bruno C, Denora P S, Sartori S, Rossi A, Nozza P, Emma F, Mezzano P, Politi M R, Laverda A M, Zara F, Pavone L, Simonati A, Leuzzi V, Santorelli F M, Bertini E (2010) Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies. Neurology 75(16): 1459-1464
- [13] Chaves-Vischer V, Pizzolato G, Hanquinet S, Maret A, Bottani A, Haenggeli C (2000) Early fatal pontocerebellar hypoplasia in premature twin sisters. Eur J Paediatr Neurol 4: 171-176
- [14] Coppola G, Muras I, Pascotto A (2000) Pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): report of two siblings. Brain Dev 22: 188-192
- [15] Durmaz B, Wollnik B, Cogulu O, Li Y, Tekgul H, Hazan F, Ozkinay F (2009) Pontocerebellar hypoplasia type III (CLAM): Extended phenotype and novel molecular findings. J Neurol 256: 416-419
- [16] Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori J, Tarassov I, Einbinder T, Saada A, Elpeleg O (2007) Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. AM J Hum Genet 81: 857-862

- [17] Finetti C, Utz N, Krüger S, Rosenbaum T (2011) Bewegungsstörung, Mikrozephalie und Myelinisierungsverzögerung. Monatsschr Kinderheilkd 159(11): 1071-1075
- [18] Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (1999) Daten zu Entbindungen, Lebendgeborenen und Schwangerschaften in Deutschland. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=4614::Fr%FChgeborene#tab8 [Stand: 09.07.2013]
- [19] Görden-Pauly U, Sperner J, Reiss I, Gehl H-B, Reusche E (1999) Familial pontocerebellar hypoplasia type 1 with anterior horn cell disease. Eur J Paediatr Neurol 3(1): 33-38
- [20] Goutières F, Aicardi J, Farkas E (1977) Anterior horn cell disease associated with pontocerebellar hypoplasia in infants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 40: 370-378
- [21] Graham J M, Jr., Spencer A H, Grinberg I, Niesen C E, Platt L D, Maya M, Namavar Y, Baas F, Dobyns W B (2010) Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? Am J Med Genet A 152A(9): 2268-2276
- [22] Grellner W, Rohdeb K, Wilskea J (2000) Fatal outcome in a case of pontocerebellar hypoplasia type 2. Forensic Sci Int 113: 165-172
- [23] 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
- [24] Hashimoto K, Takeuchi Y, Kida Y, Hasegawa H, Kantake M, Sasaki A, Asanuma K, Isumi H, Takashima S (1998) Three siblings of fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and microcephaly. Brain Dev 20: 169-174

- [25] Heininger U, Sitzmann F C, Straßburg H-M (2012) Allgemeine und spezielle Prävention. In L. Gortner, S. Meyer & F. C. Sitzmann (Hrsg.) Pädiatrie. Thieme. Stuttgart: 42-61
- [26] Herrick M, Streffling A, Urich H (1983) Intrauterine multisystem atrophy in siblings: A new genetic syndrome? Acta Neuropathol 61: 65-70
- [27] Hevner R F (2007) Progress on pontocerebellar hypoplasia. Acta Neuropathol 114: 401-402
- [28] Jacob F, Hasal S, Goetz H (2011) Pontocerebellar hypoplasia type 3 with severe vitamin A deficiency. Pediatr Neurol 44: 147-149
- [29] Kasher P R, Namavar Y, van Tijn P, Fluiter K, Sizarov A, Kamermans M, Grierson A J, Zivkovic D, Baas F (2011) Impairment of the tRNA-splicing endonuclease subunit 54 (tsen54) gene causes neurological abnormalities and larval death in zebrafish models of pontocerebellar hypoplasia. Hum Mol Genet 20: 1574-1584
- [30] Kawagoe T, Jacob H (1986) Neocerebellar hypoplasia with systemic combined olivo-ponto-dentatal degeneration in a 9-day-old baby: Contribution to the problem of relations between malformation and systemic degeneration in early life. Clin Neuropathol 5: 203-208
- [31] Kehrer C, Gröschel S, Kustermann-Kuhn B, Bürger F, Köhler W, Kohlschütter A, Bley A, Steinfeld R, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. Orphanet J Rare Dis *in revision*
- [32] Koster S (1926) Two cases of hypoplasia pontoneocerebellaris. Acta Psychiatr Scand 1: 47-83
- [33] Krause F (1928) Über einen Bildungsfehler des Kleinhirns und einige faseranatomische Beziehungen des Organs. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 119: 788-815

- [34] Largo R H, Molinari L, Comenale Pinto L, Weber M, Duc G (1986) Language development of term and preterm children during the first five years of life. *Dev Med Child Neurol* 28: 333-350
- [35] Maricich S M, Aqeeb K A, Moayed Y, Mathes E L, Patel M S, Chitayat D, Lyon G, Leroy J G, Zoghbi H Y (2011) Pontocerebellar hypoplasia: review of classification and genetics, and exclusion of several genes known to be important for cerebellar development. *J Child Neurol* 26(3): 288-294
- [36] Muntoni F, Goodwin F, Sewry C, Cox P, Cowan F, Airaksinen E, Patel S, Ignatius J, Dubowitz V (1999) Clinical Spectrum and Diagnostic Difficulties of Infantile Ponto-Cerebellar Hypoplasia Type 1. *Neuropediatrics* 30: 243-248
- [37] 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
- [38] 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
- [39] Namavar Y, Chitayat D, Barth P G, van Ruissen F, de Wissel M B, Poll-The B T, Silver R, Baas F (2011) TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5. *Eur J Hum Genet* 19(6): 724-726
- [40] Norman R (1961) Cerebellar hypoplasia in Werdnig-Hoffmann disease. *Arch Dis Child* 36: 96-101
- [41] Norman R, Urich H (1958) Cerebellar hypoplasia associated with systemic degeneration in early life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21: 159-166

- [42] 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
- [43] Peiffer J, Pfeiffer R A (1977) Hypoplasia ponto-neocerebellaris. *J Neurol* 215: 241-251
- [44] Rajab A, Mochida G H, Hill A, Ganesh V, Bodell A, Riaz A, Grant P E, Shugart Y Y, Walsh C A (2003) A novel form of pontocerebellar hypoplasia maps to chromosome 7q11-21. *Neurology* 60: 1664-1667
- [45] Rankin J, Brown R, Dobyns W B, Harington J, Patel J, Quinn M, Brown G (2010) Pontocerebellar hypoplasia type 6: A British case with PEHO-like features. *Am J Med Genet A* 152A: 2079-2084
- [46] Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, Geiger D, Segel R, Lee M, King M C, Levy-Lahad E (2009) Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VPK1 gene. *Am J Hum Genet.* 85: 281-289
- [47] Rudnik-Schoneborn S, Sztriha L, Aithala G R, Houge G, Laegreid L M, Seeger J, Huppke M, Wirth B, Zerres K (2003) Extended phenotype of pontocerebellar hypoplasia with infantile spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 117A(1): 10-17
- [48] Sans-Fitó A, Campistol-Plana J, Mas-Salguero M J, Póo-Argüelles P, Fernández-Álvarez E (2002) Pontocerebellar Hypoplasia Type 2 and Reye-Like Syndrome. *Journal of Child Neurology* 17(2): 132-134
- [49] Simonati A, Cassandrini D, Bazan D, Santorelli F M (2011) TSEN54 mutation in a child with pontocerebellar hypoplasia type 1. *Acta Neuropathol* 121: 671-673
- [50] Statistisches Bundesamt (2012) Fast ein Drittel aller Krankenhausentbindungen 2011 per Kaiserschnitt. Pressemitteilung Nr. 365. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/10/PD12_365_231.html [Stand: 09.07.2013]

- [51] 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
- [52] Touwen B C L (1984) Normale neurologische Entwicklung: Die nicht bestehenden inter- und intra-item-Beziehungen. In R. Michaelis, R. Nolte, M. Buchwald-Saal & G. Haas (Hrsg.) *Entwicklungsneurologie*. Kohlhammer. Stuttgart: 17-24
- [53] Trepel M (2008) Kleinhirn (Cerebellum). In M. Trepel (Hrsg.) *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier. München: 171-193
- [54] Trepel M (2008) Verlängertes Mark (Medulla oblongata) und Brücke (Pons). In M. Trepel (Hrsg.) *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier. München: 125-148
- [55] Trotta C, Miao F, Arn E, Stevens S, Ho C, Rauhut R, Abelson J (1997) The yeast tRNA splicing endonuclease: a tetrameric enzyme with two active site subunits homologous to the archaeal tRNA endonucleases. *Cell* 89: 849-858
- [56] Uhl M, Pawlik H, Laubenberger J, Darge K, Baborie A, Korinthenberg R, Langer M (1998) MR findings in pontocerebellar hypoplasia. *Pediatr Radiol* 28: 547-551
- [57] Valayannopoulos V, Michot C, Rodriguez D, Hubert L, Saillour Y, Labrune P, de Laveaucoupet J, Brunelle F, Amiel J, Lyonnet S, Enza-Razavi F, Attié-Bitach T, Lacombe D, Bahi-Buisson N, Desguerre I, Chelly J, Burglen L, Boddaert N, de Lonlay P (2012) Mutations of TSEN and CASK genes are prevalent in pontocerebellar hypoplasias type 2 and 4. *Brain* 135: 1-5
- [58] Voigt M, Schneider K T M, Jähric K (1996) Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56: 550-558

[59] WHO Multicentre growth reference study group (2006) WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 450: 86-95

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flussschema der Patientenauswahl	29
Abbildung 2	Auffälligkeiten in der Schwangerschaft	40
Abbildung 3	Altersverteilung der nicht verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung (n=24)	45
Abbildung 4	Altersverteilung der verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt des Todes (n=9).....	45
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 5 Jahren (Angabe in Monaten).	46
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 10 Jahren (Angabe in Monaten).	46
Abbildung 7	Absolute Anzahl der Kinder, die in einem bestimmten Alter das Symptom Fütterschwierigkeiten zeigten	50
Abbildung 8	Darstellung des Auftretens des Symptoms dystone Attacken in Abhängigkeit vom Alter in Monaten, n=10	54
Abbildung 9	Darstellung des Auftretens des Symptoms epileptische Anfälle in Abhängigkeit vom Alter in Monaten; n=26	57
Abbildung 10	Absolute Anzahl an Kindern, die in einem bestimmten Alter das Symptom Einschlafschlafstörung zeigten, n=33	60
Abbildung 11	Symptome, die zur Diagnosestellung PCH 2 führten.....	63
Abbildung 12	Erlernte Fähigkeiten in Abhängigkeit von Anzahl der Kinder und Alter	65
Abbildung 13	zu Tabelle 16 SDS-Werte +/- Standardabweichung für die Körperlänge zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	71
Abbildung 14	zu Tabelle 17 SDS-Werte +/- Standardabweichung für das Körpergewicht zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9	72
Abbildung 15	zu Tabelle 18 SDS-Werte +/- Standardabweichung für den BMI zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9	73
Abbildung 16	zu Tabelle 19 SDS-Werte +/- Standardabweichung für den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	74
Abbildung 17	Altersverteilung der nicht verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt der Datenaufnahme (n=24)	86

Abbildung 18 Altersverteilung der verstorbenen Kinder zum Zeitpunkt des Todes (n=9)	86
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve	87
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve	87
Abbildung 23 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T02n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).	96
Abbildung 24 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T06n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).	97
Abbildung 25 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T22n; PEG vorhanden ab U5 (siehe Pfeil).	97
Abbildung 26 Individueller Verlauf von BMI und Kopfumfang nach PEG-Anlage für T30n; PEG vorhanden ab U7 (siehe Pfeil).	97

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Wesentliche Unterscheidungsmerkmale der 7 Unterformen der Pontocerebellären Hypoplasie. PCH = Pontocerebelläre Hypoplasie, MRT = Magnetresonanz-Tomographie. Modifiziert nach Namavar et al. (2011) [38]... 21	
Tabelle 2 Kinder-Vorsorgeuntersuchungen mit Angabe des Alters, in welchem diese stattzufinden haben [25]..... 23	
Tabelle 3 Meilensteine der motorischen Entwicklung modifiziert nach [25; 52]25	
Tabelle 4 Perzentilen für 6 grobmotorische Fähigkeiten (Altersangabe in Monaten) nach der WHO Motor Development Study [59]. SD=standard deviation (Standardabweichung) 26	
Tabelle 5 Meilensteine der kognitiven Entwicklung modifiziert nach [34] 26	
Tabelle 6 Herkunftsländer der Großeltern der Patienten 38	
Tabelle 7 Herkunftsbundesländer der aus Deutschland stammenden Großeltern der Patienten 38	
Tabelle 8 APGAR- Werte 42	
Tabelle 9 Gründe für die Weiterbehandlung in einer Kinderklinik unmittelbar nach der Geburt 43	
Tabelle 10 Symptome in der Neonatalperiode. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben. 44	
Tabelle 11 erste Auffälligkeiten, die auf das Vorliegen einer Entwicklungsstörung hindeuteten; n=33..... 47	
Tabelle 12 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)..... 48	
Tabelle 13 Von ärztlicher Seite diagnostizierte Symptome nach der Neonatalperiode; n=33, davon 17 männlichen Geschlechts (Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben) 48	

Tabelle 14 Wirksame und unwirksame Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei PCH 2 (Mehrfachnennungen waren möglich). PEG=perkutane endoskopische Gastrostomie.....	55
Tabelle 15 Übersicht über die erfragten Fähigkeiten. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.	64
Tabelle 16 SDS-Werte für die Körperlänge zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	71
Tabelle 17 SDS-Werte für das Körpergewicht zu den Vorsorgeuntersuchungen	72
Tabelle 18 SDS-Werte für den BMI zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.	73
Tabelle 19 SDS-Werte für den Kopfumfang zu den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	74
Tabelle 20 durchgeführte Operationen.....	76
Tabelle 21 Einteilung in Pflegestufen; n=31	77
Tabelle 22 Art der besuchten Kindergärten/Schulen und jeweilige Anzahl der Kinder.....	77
Tabelle 23 Hilfsmittelversorgung; n=33	78
Tabelle 24 Unterstützung bei der Versorgung der Kinder	79
Tabelle 25 Anzahl der Kinder mit PEG-Sonden und Art der Ernährung bei liegender PEG-Sonde.....	80
Tabelle 26 Kinder, die die Kriterien für pränatale Auffälligkeiten, die als charakteristisch für einen pränatalen Beginn der PCH 2 gelten, erfüllten (n=10)	82
Tabelle 27 erfragte Parameter zur Geburt-Vergleich der pränatal auffälligen und pränatal nicht auffälligen Kinder. Std.-Abw.=Standardabweichung. Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. absoluten Zahlen	82
Tabelle 28 Symptome in der Neonatalperiode- Unterscheidung zwischen pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kindern. Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben.	84

Tabelle 29 Symptome nach der Neonatalperiode- Unterscheidung zwischen pränatal auffälligen und pränatal nicht auffälligen Kindern (Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben)	88
Tabelle 30 Übersicht über die erlernten Fähigkeiten- Vergleich zwischen pränatal auffälligen (n=10) und pränatal nicht auffälligen Kindern (n=23). Kinder, von denen keine Angaben vorlagen, wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich die unterschiedlichen Fallzahlen ergeben).	90
Tabelle 31 Vergleich der SDS-Mittelwerte für die Körperlänge der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	92
Tabelle 32 Vergleich der SDS-Mittelwerte für das Körpergewicht der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	93
Tabelle 33 Vergleich der SDS-Mittelwerte für den Body-Mass-Index der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	94
Tabelle 34 Vergleich der SDS-Mittelwerte für den Kopfumfang der pränatal auffälligen und nicht auffälligen Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9.....	95
Tabelle 35 Ausgewählte Patienten für den individuellen Verlauf nach	96
Tabelle 36 Symptome der ausgewählten Kinder mit liegender PEG-Sonde.....	99

11. Anhang

11.1 Anschreiben an die Eltern und Einverständniserklärung

Betreff: Studie- Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 (PCH 2)

Sehr geehrte Eltern,

obwohl die medizinische Forschung auf dem Gebiet der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht hat, ist über den natürlichen Verlauf der Erkrankung Ihrer Kinder weiterhin wenig bekannt.

Dies führt dazu, dass Eltern betroffener Kinder oft keine oder unzureichende Beratung und Betreuung erhalten, da die notwendige Erfahrung der Ärzte fehlt.

Auf die Bitte einiger Eltern betroffener Kinder hin, möchte die Abteilung für Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Tübingen unter Leitung von Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann und der Mitarbeit von Frau Dr. Sanchez eine klinische Studie über den natürlichen Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 durchführen. Diese hat das Ziel die Krankheit, ihre Merkmale und ihren natürlichen Verlauf besser kennenzulernen, um betroffenen Familien und betreuenden Ärzten für die Versorgung der Kinder sowohl eine wissenschaftliche Basis als auch eine Hilfestellung zu geben. Geplant ist die Daten von rund 30 betroffenen Kindern aufzunehmen und auszuwerten. Hierzu sollen die klinischen Daten anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben werden, welcher diesem Anschreiben beiliegt. Frau Frölich, die an dieser Studie mitwirkende Doktorandin, wird innerhalb der nächsten Tage oder Wochen telefonisch Kontakt zu Ihnen aufnehmen, um anhand dieses Fragebogens ein telefonisches Interview (ca. ein bis zwei Stunden) mit Ihnen zu führen.

Außerdem sollen ergänzend zu dem Fragebogen medizinische Daten anhand der Arztbriefe erhoben und gegebenenfalls vorhandene MRT-Bilder nochmals ausgewertet werden.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig. Sie leisten jedoch einen entscheidenden Beitrag zum besseren Verständnis der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 und zur bestmöglichen Versorgung von betroffenen Kindern. Sie werden zu Beginn des Gesprächs gefragt, ob Sie der Teilnahme zustimmen, außerdem ist eine schriftliche Einverständniserklärung beigefügt, mit der Sie uns bevollmächtigen, die Arztbriefe und MRT-Bilder Ihrer Kinder bei den betreuenden Ärzten anzufordern, wir bitten Sie diese Einverständniserklärung per Post an uns zurückzusenden (frankierter Rückumschlag liegt bei). Außerdem benötigen wir, nach dem Interview, eine Kopie des gelben Vorsorge-Untersuchungs-Heftes Ihres Kindes und der Arztbriefe, soweit vorhanden. Dies kann aber im Rahmen des Telefoninterviews auch nochmals genauer besprochen werden.

Sollten Sie sich zu irgendeinem Zeitpunkt anders entscheiden, werden wir die Daten Ihres Kindes aus der Untersuchung herausnehmen. Zudem weisen wir Sie darauf hin, dass mit der Teilnahme weder Vor- noch Nachteile verbunden sind. Sie können sicher sein, dass sowohl Ihre Antworten, als auch Arztbriefe und MRT-Bilder in jedem Fall der ärztlichen Schweigepflicht und strengen Datenschutzerfordernissen unterliegen, die wir auf der folgenden Seite erläutern.

Hinweise zum Datenschutz

Die erhobenen Daten werden pseudoanonymisiert zusammengefasst und verglichen, sodass in Veröffentlichungen kein Rückschluss auf die Identität Ihres Kindes möglich ist. Hierzu werden sämtliche angegebenen persönlichen Daten umgehend nach Eingang verschlüsselt, sodass aus dem verschlüsselten Code kein Rückschluss mehr auf die Identität Ihres Kindes oder Ihre Identität zu ziehen ist. Anschließend werden alle Folgeseiten des Fragebogens nur noch mit diesem Code versehen und das Deckblatt getrennt von den übrigen Daten

aufbewahrt. Auf diese Weise ist zu einem späteren Zeitpunkt eine Reidentifikation lediglich durch den Studienleiter möglich. Unsere medizinischen Mitarbeiter werden lediglich Zugang zu Ihrem verschlüsselten Bogen haben, der bis zur abschließenden Auswertung auf einem geschützten Rechner in der Klinik gespeichert wird.

Wenn Sie der Datenerhebung, -auswertung und -veröffentlichung zustimmen, so würden wir uns freuen, wenn Sie uns die unten angefügte Einverständniserklärung unterschrieben zurücksenden würden.

Vielen Dank,

Frau Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann
Ärztliche Direktorin,
Abt. Neuropädiatrie

Frau Dr. I. Sánchez-Albisua
Kinderfachärztin
Schwerpunkt Neuropädiatrie

Frau cand. med. S. Frölich
Doktorandin

**Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann
Uni-Kliniken Berg, Gebäude 410
Hoppe-Seyler-Str. 1
D-72076 Tübingen**

**Betreff: Studie- Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ
2 (PCH 2)**

Einverständniserklärung

Ich stimme der Aufnahme von medizinischen, Entwicklungs- und
Versorgungsdaten meines Kindes _____,
geb. am _____ im Sinne der o.g. Abläufe und Zielsetzung
zu.

Ich stimme nicht zu.

_____, den _____

Ort und Datum

Name, Unterschrift

11.2 Erklärung über die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht

Erklärung über die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht

Hiermit entbinde ich, _____ (Name, Vorname Erziehungsberechtigte/r) alle behandelnden Ärzte (namentlich unten aufgeführt) meines Sohnes/meiner Tochter _____ (Name, Vorname Kind), geboren am _____ zum Zwecke einer Studie über den natürlichen Verlauf der pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 von ihrer ärztlichen Schweigepflicht gegenüber der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass alle erforderlichen Unterlagen (MRT-Aufnahmen, Arztbriefe, etc.) an die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen ausgehändigt werden dürfen.

Mir ist bekannt, dass ich diese Erklärung über die Entbindung von der Schweigepflicht jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen kann.

Namentliche Nennung der Ärzte/Kliniken:

betreuendes Zentrum/Arzt: _____

betreuendes Zentrum/Arzt: _____

betreuendes Zentrum/Arzt: _____

betreuendes Zentrum/Arzt: _____

betreuender Kinderarzt: _____

betreuender Kinderarzt: _____

Ort, Datum

Unterschrift Erziehungsberechtigte/r

11.3 Anforderung von Arztbriefen und MRT-Bildern bei den Kliniken



Klinik für Kinder- und Jugendmedizin • Hoppe-Seyler-Str. 1, D-72076
Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

**Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin**
Abteilung III
**Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-
Mann**
Ärztliche Direktorin

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin führt unter Leitung der Ärztlichen Direktorin Frau Prof. Krägeloh-Mann eine Studie über den natürlichen Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2 durch.

Hierzu konnten wir bereits 30 betroffene Kinder aus Deutschland und der Schweiz rekrutieren. Die Eltern dieser Kinder haben bereits einen ausführlichen Fragebogen über die Erkrankung Ihrer Kindes ausgefüllt. Des Weiteren sollen aber auch die MRT-Aufnahmen der Kinder nochmals angesehen und beurteilt werden.

Da sich auch eines der von Ihnen betreuten Kinder unter den Teilnehmern befindet, möchten wir Sie freundlich bitten uns die MRT-Aufnahmen des Kindes

zur nochmaligen Betrachtung zur Verfügung zu stellen. Eine von den Eltern unterschriebene Erklärung zur Entbindung von der Schweigepflicht für diese Studie liegt bei.

Sollten die MRT-Aufnahmen von _____
nicht in Ihrem Besitz sein oder sollten Sie uns die Aufnahmen aus anderen
Gründen nicht aushändigen können oder wollen, würden wir Sie bitten uns dies
mitzuteilen.

Herzlichen Dank für Ihre Hilfe.

Mit freundlichen Grüßen,

11.4 Fragebogen

Fragebogen für Familien von Kindern mit Pontocerebellärer Hypoplasie Typ 2

Diese Arbeit möchte die Krankheit näher beschreiben (einschließlich therapeutischer und unterstützender Maßnahmen) und Ärzten und Familien helfen die Krankheit besser zu verstehen.

Datum: __ / __ / ____

Name des Patienten:

Geburtsdatum des Patienten:

Geschlecht des Patienten:

Name des/der Erziehungsberechtigten:

Ausfüllende Person(en):

Adresse:

eMail-Adresse:

Betreuender Kinderarzt:

Betreuendes Zentrum:

Ist Ihr Kind verstorben: nein

ja, im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Todesursache:

Polyhydramnion (zu viel Fruchtwasser)

ja nein unbekannt

vermehrte Bewegungen des Kindes im Mutterleib

ja nein unbekannt

andere: _____

Wurde in der Schwangerschaft eine Ultraschalluntersuchung des Gehirns/
Kleinhirns durchgeführt?

nein ja, in der ____ Schwangerschaftswoche

keine Angabe möglich

Wenn ja, war diese: unauffällig auffällig

Auffälligkeiten waren:

Wurde eine spezielle Ultraschalldiagnostik des Gehirns/Kleinhirns
durchgeführt?

nein ja, in der ____ Schwangerschaftswoche

keine Angabe möglich

Wenn ja, war diese: unauffällig auffällig

Auffälligkeiten waren:

Wurde eine Kernspintomographieuntersuchung (MRT) während der Schwangerschaft durchgeführt?

- nein ja, in der ____ Schwangerschaftswoche
 keine Angabe möglich

Wenn ja, war diese: unauffällig auffällig

Auffälligkeiten waren:

Zeitpunkt der Geburt: Geburt in der ____ Schwangerschaftswoche

Geburtsort: _____

Art der Geburt: normale Geburt Kaiserschnitt
 andere Besonderheiten: _____
(z.B. Zangengeburt)

Handelte es sich um eine Mehrlingsgeburt? nein ja

Wenn ja: Zwillinge
 höhergradige

Mehrlinge _____

Geburtsgewicht: _____ g

Geburtslänge: _____ cm

Kopfumfang bei Geburt: _____ cm

Nabelarterien-pH __, __ __

APGAR-Score: _____ (1 min) _____ (5 min) _____ (10 min)

Wurde Ihr Kind nach der Geburt innerhalb der ersten Woche in eine Kinderklinik verlegt?

nein ja, Dauer des Klinikaufenthalts: ____ Tage

Wenn ja, aus welchem

Grund? _____

Intensivstation Beatmung für ____ Tage

Traten eine oder mehrere der folgenden Komplikationen während der Neonatalperiode (Zeitraum von der Geburt bis zum 28. Lebenstag) auf?

Fütterschwierigkeiten (Dauer einer Mahlzeit > 30 Minuten)

ja nein unbekannt

Fütterschwierigkeiten, die eine Sondenernährung nötig machten

ja nein unbekannt

Unruhe/ Irritabilität (Zittrigkeit)

ja nein unbekannt

Hypertonus (zu hohe Muskeleigenspannung)

ja nein unbekannt

vermehrter Schlaf (musste das Kind zum Füttern aufgeweckt werden)

ja nein unbekannt

Krampfanfälle

ja nein unbekannt

langes/ vermehrtes Schreien

ja nein unbekannt

Schlaff sein

ja nein unbekannt

Äußerung des Verdachts auf ein Drogenentzugssyndrom

ja nein unbekannt

Sonstige _____

Gab es weitere Auffälligkeiten/Schwierigkeiten nach der Geburt? Bitte kurze Beschreibung

III Symptome nach der Neonatalperiode

Erste Krankheitszeichen im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Was waren die ersten auffälligen Symptome? _____

Füttlchwierigkeiten/Schluckchwierigkeiten (Verschlucken, Husten beim Trinken/Essen, unkoordinierter Schluckakt, Dauer einer Mahlzeit >30 min)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Vermehrtes Erbrechen

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Durchschnittliche Häufigkeit des Auftretens

- 1x pro Woche
- > 1x pro Woche -1x pro Tag
- > 1x pro Tag
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Verdauungsprobleme/ Verstopfungen (<1 spontaner Stuhlgang pro Tag)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Dystone Attacken („Schiefsein“- mehrere Stunden anhaltende C-förmige Haltung des Kindes)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

ausführende (choreatische) Bewegungen

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

nächtliches Sistieren (Ausbleiben) der choreatischen Bewegungen

- ja nein

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

vermehrte Infekte (>5 fieberhafte Infekte/ halbes Jahr)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Krampfanfälle

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Auftreten eines Status epilepticus (lang anhaltender epileptische Anfall > 20 min. oder Serie von Anfällen, zwischen denen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- insgesamt ____ Mal aufgetreten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Temperaturregulationsstörung

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Dynamik des Fieberanstiegs: ____ Grad Celsius/Stunde

- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung (Verhalten bei Fieber, Ursachen des Fiebers, etc.) _____

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Probleme beim Einschlafen (> 20 Min. wach/unruhig, > 4 x/Woche)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Angabe der durchschnittlich benötigten Zeit bis zum
Einschlafen: ____ Minuten

- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung (wie häufig, wie gestaltet, etc.?)

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Probleme beim Durchschlafen (das Kind wacht mehr als 1x pro Nacht auf >4x/Woche)

- nicht aufgetreten

- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
Durchschnittliche Häufigkeit des Auftretens: ____ mal/ Nacht
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung (wie häufig, wie gestaltet, Veränderung mit zunehmendem Alter, etc.?)

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Durchschnittliche Schlafmenge pro 24h aktuell: ____ Stunden/24h

Atempausen (Apnoen)

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
Durchschnittliche Häufigkeit des Auftretens: ____ mal/Nacht
- zuletzt aufgetreten im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung (wie häufig, wie schwer?)

Behandlungsversuche mit _____

Behandlungserfolg mit _____

Waren im Verlauf der Entwicklung Krankenhausaufenthalte nötig (abgesehen von Operationen und der Diagnosestellung)?

Auflistung, wenn möglich mit jeweiliger Angabe der Gründe und des Alters Ihres Kindes

IV Diagnose(stellung)

Symptome, die zur Diagnosestellung geführt haben

- Erbrechen/Reflux
- Mikrocephalus (zu kleiner Kopfumfang)
- Unruhe
- Auffälligkeiten im Bewegungsmuster
- Entwicklungsretardierung
- Wachstumsretardierung
- Schluckschwierigkeiten
- sonstige Symptome:

- keine Symptome; die Diagnosestellung erfolgte aufgrund einer Untersuchung wegen eines betroffenen Geschwisterkindes
- keine Symptome; die Diagnosestellung erfolgte aufgrund eines Zufallsbefundes
- keine Angabe möglich

Wann wurde der erste Verdacht auf die Diagnose PCH2 von ärztlicher Seite geäußert?

Alter des Kindes: ____ (Jahre) ____ (Monate)

keine Angabe möglich

Wann wurde die Diagnose PCH2 endgültig gestellt?

Alter des Kindes: ____ (Jahre) ____ (Monate)

keine Angabe möglich

In welcher medizinischen Einrichtung/ welchem Krankenhaus wurde die Diagnose gestellt?

Wurden eine oder mehrere der im Folgenden genannten Untersuchungen bei Ihrem Kind durchgeführt?

Kernspintomographieuntersuchung (MRT) des Schädels, erstmal im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

auffällig, Auffälligkeiten waren _____

unauffällig

Kontrolle Kernspintomographie (MRT)

nicht durchgeführt

durchgeführt

Zeitpunkt der MRT-Kontrollen

(1) ____/____/____

(2) ____/____/____

(3) ____/____/____

Ultraschalluntersuchung des Gehirns, im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

auffällig, Auffälligkeiten waren _____

unauffällig

- molekulargenetische Untersuchung mit dem Verdacht auf PCH2,
im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- auffällig, Auffälligkeiten waren _____
- unauffällig

V Entwicklung

Motorische Entwicklung

Kopfkontrolle:

(dauerhaft >5 Minuten
in Bauchlage oder im
gehaltenen Sitzen)

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Altern von ____ Jahren ____ Monaten
- aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Fortbewegung in Bauchlage:

(Robben, Rollen)

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Altern von ____ Jahren ____ Monaten
- aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Drehen von Bauch-in Rücken- Lage oder umgekehrt:

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- nicht erlernt

- verlernt im Altern von ___Jahren ___Monaten
aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Vierfüßlerstand:

- erlernt im Alter von ___Jahren ___ Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Alter von ___Jahren ___Monaten
aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Freies Sitzen:

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Altern von ___Jahren ___Monaten
aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Feinmotorische Entwicklung

Versuch wiederholt nach
angebotenen Dingen zu
greifen:

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Altern von ___Jahren ___Monaten
aktuell möglich ja nein
- keine Angabe möglich

Gezieltes Greifen:
(greift nach Objekt
und hält es fest)

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___Monaten
- nicht erlernt
- verlernt im Altern von ___Jahren ___Monaten
aktuell möglich ja nein

keine Angabe möglich

Sprache und Verständnis

Gibt es Hinweise darauf,
dass Ihr Kind bestimmte
Laute wiederholt benutzt
um etwas Bestimmtes
(Zustimmung, Abneigung)
auszudrücken?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Benutzt Ihr Kind spezifische
Worte wie „ja“ oder „nein“
Um Zustimmung bzw.
Abneigung zu zeigen?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Haben Sie das Gefühl,
dass Ihr Kind auf
Aufforderungen, Lob oder
Tadel von Ihrer Seite aus
reagiert?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Kognitive Fähigkeiten und Kommunikation

Zeigt Ihr Kind ein
soziales Lächeln, wenn
es angelächelt wird?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Erkennt ihr Kind ihm
bekannte/vertraute
Personen (z.B. Eltern)?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Reagiert ihr Kind eindeutig
und wiederholt auf
bestimmte, ihm bekannte
Dinge?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von

_____ Jahren _____ Monaten

keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Fixiert ihr Kind interessante
Dinge (Spielsachen, Personen)
mit dem Blick?

ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten

nein

nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten

keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Folgt ihr Kind zuvor fixierten
Dingen, wenn diese sich
bewegen, mit dem
Blick?

ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten

nein

nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten

keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

Reagiert Ihr Kind auf Geräusche
(z.B. Ansprache) mit einer
Wendung des Kopfes in Richtung
der Geräuschquelle?

- ja, seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- nein
- nicht mehr möglich seit dem Alter von
_____ Jahren _____ Monaten
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung _____

VI Klinische Parameter

Angaben aus dem gelben Kinder-Untersuchungsheft

U1 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U2 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U3 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U4 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U5 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U6 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U7 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U8 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm
U9 am __/__/__	Größe _____ cm	Gewicht __, __ kg	Kopfumfang _____ cm

(wenn Untersuchungen nicht bis zur U9 erfolgt, halten Sie bitte –falls vorhanden- für das telefonische Interview anderweitige Angaben zu Größe, Gewicht und Kopfumfang bereit)

Aktuelle Körperlänge: _____ cm

Aktuelles Körpergewicht: _____, _____ kg

Aktueller Kopfumfang: _____ cm

Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Kind aktuell Schmerzen hat?

nein

aktuell vorhanden

Wie würden Sie die Grundstimmung Ihres Kindes beschreiben?

Welche Medikamente nimmt Ihr Kind derzeit regelmäßig ein, ggf. mit Angabe der Dosierung?

Medikament 1:

Medikament 2:

Medikament 3:

Medikament 4:

Medikament 5:

Medikament 6:

Medikament 7:

Gab es Medikamente, die Ihrer Meinung nach bei Ihrem Kind überhaupt nicht Ihre eigentliche Wirkung bzw. eine paradoxe Wirkung erzielt haben?

Welche Medikamente wirken bei Ihrem Kind bei starken Schmerzen (z.B. nach einer Operation)?

Welche Medikamente haben bei Ihrem Kind bei starken Schmerzen keine Wirkung gezeigt?

Welche Medikamente wirken bei Ihrem Kind bei starker Unruhe?

Ab wann wurden Medikamente zur Sedierung/Beruhigung eingesetzt?

Wurden bei Ihrem Kind bereits eine oder mehrere der folgenden Operationen durchgeführt?

- Funduplicatio (Verkleinerung des Mageneinganges gegen Reflux)
Im Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- Anlage eines Tracheostomas

Im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Beatmung über Tracheostoma immer

bedarfsweise, z.B. bei Infekten

ausschließlich nachts

Anlage einer PEG-Sonde

Im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Ernährung über PEG-Sonde überwiegend orale Ernährung

überwiegend Ernährung über PEG

ausschließlich Ernährung über PEG

Rachenmandelentfernung

Im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

orthopädische Operationen (z.B. Operation der Hüfte)

Art der Operation:

Im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Sonstige _____

Was sind aus Ihrer Sicht die aktuell wichtigsten Probleme Ihres Kindes?

VII Sozialpädiatrische Aspekte

Behindertenausweis nein

ja, _____ Prozent

seit dem Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Pflegestufe

- nein
- ja,
 - I, seit dem Alter von ___Jahren ___Monaten
 - II, seit dem Alter von ___Jahren ___Monaten
 - III, seit dem Alter von ___Jahren ___Monaten

Kindergarten/Schule

- Regelkindergarten mit Begleitung (häusliche Krankenpflege/Integrationshelfer)
- Regelkindergarten ohne Begleitung
- integrativer/ heilpädagogischer Kindergarten
- spezieller Kindergarten mit Begleitung (häusliche Krankenpflege/Integrationshelfer)
- spezieller Kindergarten ohne Begleitung

Seit dem Alter von ___ Jahren ___ Monaten

- Regelschule mit Begleitung (häusliche Krankenpflege/Integrationshelfer)
- Förderschule mit Begleitung (häusliche Krankenpflege/Integrationshelfer)
- Förderschule ohne Begleitung

Genauere Bezeichnung der Schule:

Seit dem Alter von ___Jahren ___Monate

Hilfsmittel

Fußorthesen

- ja
- nein
- unbekannt

Abduktionsschiene

ja nein unbekannt

Ganzkörperlagerungsschiene

ja nein unbekannt

angepasste Sitzschale

ja nein unbekannt

Stehständer

ja nein unbekannt

Pflegebett

ja nein unbekannt

Rollstuhl/ Buggy

ja nein unbekannt

Lifter

ja nein unbekannt

Sonstige _____

Hat Ihr Kind Probleme bei der Akzeptanz der angebotenen Hilfsmittel?

Kurze Beschreibung _____

Therapieform aktuell

Krankengymnastik

Ergotherapie

Logopädie

Sonstige _____

Sind Sie alleinerziehend? ja nein

Wie viele Kinder leben in Ihrem Haushalt? _____

Haben Sie Hilfe bei der Versorgung Ihres Kindes?

ja, seit mein Kind ____ Jahre ____ Monate alt ist,
für durchschnittlich ____ Stunden/Woche
die Hilfe erfolgt durch:

- Verwandte
- ambulanter Pflegedienst
- Kinderhospizaufenthalte
- Sonstige _____

nein

Ernährung und Verdauung

Wird Ihr Kind mit dem Löffel gefüttert?

- ja, seit dem Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- nein

Wie häufig füttern Sie ihr Kind?

Im Durchschnitt alle ____ Stunden

Wie viele Kalorien nimmt Ihr Kind täglich auf?

Im Durchschnitt ____ Kalorien pro Tag

Bestehen Nahrungsmittelunverträglichkeiten?

- ja, Unverträglichkeit von _____
- nein

- keine Angabe möglich

Nächtliche Mahlzeit

- mein Kind wird nachts gefüttert
- mein Kind braucht seit dem Alter von ____ Jahren ____ Monaten keine nächtliche Mahlzeit mehr
- Dauer der nächtlichen Fütterpause: ____ Stunden
- keine Angabe möglich

Bitte kurze Beschreibung der Nahrung (z.B. püriert) und des Fütterns

Muss Ihr Kind regelmäßig abgeführt werden

- nein
- ja, ____ Mal täglich

Mit folgendem Medikament/ folgenden Medikamenten

Trinkverhalten

Kann Ihr Kind aus einem (Spezial-)Becher trinken?

- ja, seit dem Alter von ____ Jahren ____ Monaten
- nein
- keine Angabe möglich

Kurze Beschreibung des Trinkverhaltens und der aufgenommenen Flüssigkeit (angedickt, etc?) _____

Schlaf

Wird Ihr Kind nachts maschinell (z.B. mittels Pulsoxymeter) überwacht ?

- ja nein

Wenn ja,

Auftreten von Bradypnoen(verlangsamte Atemfrequenz)

- ja nein

Min. Atemfrequenz im Schlaf: ____Atemzüge/min

Max. Atemfrequenz im Schlaf: ____Atemzüge/min

durchschnittliche Atemfrequenz im Schlaf: ____ Atemzüge/min

Auftreten von Apnoen(Aussetzen der Atmung)

- ja, Angabe der Häufigkeit:____mal/Nacht
 nein

Durchschnittliche HerzfrequenzIhres Kindes im Schlaf:

____ Herzschläge/Minute

Min. Herzfrequenz: ____Herzschläge/min

Max. Herzfrequenz: ____Herzschläge/min

Muss Ihr Kind nachts umgelagert werden?

- nein
 ja, im Durchschnitt____Mal/
Nacht

Hat sich das Schlafverhalten Ihres Kindes im Verlauf verändert? Kurze
Beschreibung _____

Was waren Meilensteine in der Entwicklung Ihres Kindes, gab es Therapien, Operationen, Medikamente, etc. durch die sich seine Lebensqualität Ihrer Meinung nach deutlich verbessert hat?

Anmerkungen, die Ihnen wichtig erscheinen?

Wir bedanken uns für Ihre Hilfe!