

Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2

Ein Leitfaden
für Eltern und Interessierte



Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2

**Ein Leitfaden
für Eltern und Interessierte**

PCH2cure



Herausgeber:

PCH2cure ein Projekt der PCH-Familie e.V.
www.pch2cure.org

PCH-Familie e.V.
c/o Dr. Axel Lankenau
Gabriele-Münter-Hof 13
71034 Böblingen

Telefon: 03641-680697
E-Mail: kontakt@pch-familie.de

Unser gemeinnütziger Verein wird vertreten durch:
Dr. Axel Lankenau, Böblingen (Vorsitzender)
Marco Habermeier, Pfaffenhofen (Stellvertreter)
Cornelia Strecker, Jena (Schatzmeisterin)

Eingetragen im Vereinsregister, Amtsgericht Stuttgart, VR 724088

Layout: Günter Krause
Druck: HelloPrint

2. veränderte Auflage 2024

Die hier aufgelisteten Behandlungsmöglichkeiten und Dosierungen beruhen auf den Daten der Studie zum natürlichen Verlauf der PCH2 von 2023. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und stellen weder eine konkrete Empfehlung noch eine Bewertung genannter Arzneimittel oder Behandlungsmethoden dar. Sie dienen lediglich der Information und sind eine Zusammenstellung durchgeführter Maßnahmen. PCH-Familie e.V. und das Projekt PCH2cure übernehmen diesbezüglich keinerlei Haftung.

Inhaltsverzeichnis

	Vorwort.....	5
1	PCH Einführung und Grundlagen.....	6
1.1	Geschichtlicher Hintergrund.....	6
1.2	Pontocerebelläre Hypoplasie - eine Gruppe von Erkrankungen	7
1.3	Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2.....	10
1.4	Häufigkeit und Vererbung der PCH2.....	10
1.5	Neuroradiologische Diagnostik der PCH2.....	11
1.6	Pränatale Diagnostik der PCH2.....	14
2	Wissenschaftlicher Hintergrund zu den Studien von 2014 und 2023.....	15
3	Schwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode und Lebenserwartung	16
3.1	Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode	16
3.2	Überleben und Todesursachen.....	18
4	PCH2 Symptome.....	22
4.1	Bewegungsstörung.....	22
4.2	Dystone Attacken.....	25
4.3	Epilepsie.....	28
4.4	Fütter Schwierigkeiten.....	38
4.5	Gastroösophagealer Reflux und Erbrechen	41
4.6	Weitere Magen-Darm-Symptome	43
4.6.1	Verstopfung.....	43
4.6.2	Luft im Bauch	45
4.6.3	Bauchschmerzen	46
4.7	Infektanfälligkeit.....	47
4.8	Schlafstörungen.....	50
4.9	Temperaturregulationsstörung	53
4.10	Atenaussetzer (Apnoen)	57
4.11	Schreien/ starke Unruhe	59
4.12	Schmerzen	63

5	Pflege und Alltag mit einem an PCH2 erkrankten Kind	70
5.1	Symptomlast und Lebensqualität	70
5.2	Ernährung	71
5.3	Sonden	73
5.4	Krankenhausaufenthalte und Operationen	76
5.4.1	Krankenhausaufenthalte	76
5.4.2	Operationen und Eingriffe.....	77
5.5	Sozialpädiatrische Aspekte	78
5.5.1	Pflegegrade	79
5.5.2	Schwerbehindertenausweis	80
5.5.3	Pflegeentlastung für Familien mit einem PCH2-Kind	81
5.5.4	Kindergarten	83
5.5.5	Schule.....	83
5.6	Hilfsmittelversorgung.....	84
5.7	Heilmittel	86
6	Entwicklung eines an PCH2 erkrankten Kindes	86
6.1	Gedeihen von an PCH2 erkrankten Kindern.....	93
6.2	Pubertät bei Kindern mit PCH2.....	99
7	Zusammenfassung	101
8	Abkürzungen und Erläuterung von Fachbegriffen ...	102
9	Literaturverzeichnis	102

Vorwort

Die Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2 (PCH2) ist eine seltene, wenig bekannte Erkrankung. Wie bei den meisten seltenen Erkrankungen ist es oft schwierig für Betroffene, aber auch für medizinische Fachkräfte, Informationsmaterial und Hilfe zu finden.

In Deutschland haben sich Eltern betroffener Kinder zusammengefunden, zuerst über einen Austausch im Internetforum und bei zweijährlich stattfindenden Familientreffen, und seit 2018 auch über die Gründung eines Selbsthilfevereins: PCH-Familie e.V.

Der Verein vernetzt betroffene Familien miteinander, fördert den Austausch der Familien durch organisierte Treffen, betreibt Öffentlichkeitsarbeit und hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Erforschung der Erkrankung maßgeblich mit voranzutreiben.

Schon im Jahr 2014 wurde, auf Anregung der engagierten Elternschaft, eine erste Beschreibung und Verlaufsstudie der Erkrankung durchgeführt. Hauptaugenmerk dieser Studie, die im Rahmen einer Doktorarbeit durchgeführt wurde, war es, den natürlichen Verlauf der Erkrankung in Hinblick auf Wachstum, Entwicklung und Versorgung, sowie den Alltag mit einem an PCH2 erkrankten Kind zu beschreiben. Ein Ziel dieser Studie war auch, eine Elternbroschüre zu PCH2 zu erstellen (1. Auflage 2014, überarbeitet 2019, 2. Auflage 2021).

Im Jahr 2020 wurde eine zweite Verlaufsstudie (Natural History Study) zusammen mit der Elternschaft geplant und in den darauffolgenden Jahren umgesetzt. Ziele der Studie sind es, die Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der PCH2 mit Hilfe von Daten einer größeren Zahl von Patientinnen und Patienten zu aktualisieren und zu erweitern, insbesondere im Hinblick auf die medikamentöse Symptombehandlung und Ernährungssituation, sowie das Wachstum und die Entwicklung von Kindern mit PCH2.

Im Folgenden wird meist von PCH2 gesprochen, auch wenn die Studienergebnisse an einer Gruppe von Kindern mit PCH2A erhoben wurden, der häufigsten Form der PCH2. Die klinischen Ergebnisse können jedoch auch auf die PCH2 allgemein übertragen werden.

Wir möchten uns ganz herzlich für die Mitarbeit und Unterstützung der teilnehmenden Eltern bedanken und hoffen, dass unsere Studie und dieses Heft Angehörigen, Eltern und betreuendem medizinischen Personal eine Orientierung und Hilfestellung im Umgang mit ihren an PCH2 erkrankten Kindern bzw. Patientinnen und Patienten sein wird.

1 PCH Einführung und Grundlagen

1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Historisch wurde die Pontocerebelläre Hypoplasie meist zu den olivopontocerebellären Atrophien gezählt. Erste Berichte über die klinische Symptomatik mit Schluckschwierigkeiten, Spastiken und einer ausbleibenden kognitiven und willkürlichen Entwicklung finden sich bereits 1928 [1]. Im Jahr 1977 wurde erstmals von der extrapyramidalen Komponente berichtet [2].

1990 folgte eine Untersuchung an fünf Familien mit an PCH2 erkrankten Kindern [3]. Alle Familien stammten aus einer kleinen Gemeinde namens Volendam in den Niederlanden nördlich von Amsterdam. Begründet in ihrer Geschichte, in der sich die Gemeinde Volendam der Reformation widersetzte, dem römisch-katholischen Glauben treu geblieben war und die Bewohnenden daher isoliert von den Nachbargemeinden lebten, kam es in Volendam häufiger zur Heirat näherer Verwandter und einer Verarmung des genetischen Pools. Dies erklärt das gehäufte Auftreten von PCH2, einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung, in dieser kleinen Gemeinde. Aufgrund der Tatsache, dass bei nahezu allen europäischen PCH2-Erkrankten die identische krankmachende genetische Variante homozygot (also in zweifacher Ausführung) nachgewiesen wurde, wird davon ausgegangen, dass sie alle einen gemeinsamen Vorfahren aufweisen, der vermutlich im 17. Jahrhundert gelebt hat [3-5].

1.2 Pontocerebelläre Hypoplasie - eine Gruppe von Erkrankungen

Unter dem Begriff „Pontocerebelläre Hypoplasie“ wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die mit einer Entwicklungsstörung des Gehirns und einer schweren geistigen und körperlichen Behinderung einhergeht [5, 6]. Sie werden autosomal-rezessiv vererbt (siehe Abschnitt zur Vererbung).

Der Begriff setzt sich zusammen aus den Begriffen Pons (Brücke), Cerebellum (Kleinhirn) und Hypoplasie (zu klein angelegte Struktur) und beschreibt damit die in der kernspintomographischen Untersuchung sichtbaren strukturellen Auffälligkeiten des Gehirns. Insbesondere das Kleinhirn und die Brücke sind bei den Betroffenen deutlich zu klein ausgebildet [7, 8]. Die Brücke, der Pons, ist eine wichtige Umschaltstation auf dem Weg vom Rückenmark zum Gehirn mit wesentlichen Verbindungen zum Kleinhirn. Das Kleinhirn spielt eine wesentliche Rolle nicht nur bei der Koordination der Bewegung, sondern auch durch seinen enormen Reichtum an Projektionen zum Großhirn. Bei einer frühen Störung der Kleinhirnentwicklung kommt es daher auch zu einer verminderten Großhirnentwicklung (Mikrozephalie). Wahrscheinlich spielen jedoch darüber hinaus auch zusätzliche Faktoren, durch den jeweiligen Gendefekt bedingt, für Veränderungen des Großhirns eine Rolle [9].

Neben den oben genannten Gemeinsamkeiten unterscheiden sich die einzelnen Formen der pontocerebellären Hypoplasien jedoch in den für die Veränderungen ursächlichen Genen und in ihrer klinischen Symptomatik. Anfangs waren die Erkrankungen in erster Linie über die Bildgebung, d. h. dem Vorliegen einer pontocerebellären Hypoplasie, definiert und wurden in einzelne Formen unterteilt aufgrund deren Ausprägung, sowie der klinischen Symptome und ggf. Laborparameter. Erst durch die Entdeckung der zugrunde liegenden Gendefekte wurde eine entsprechend spezifischere Unterscheidung möglich. Allerdings konnten bis heute viele Unterformen nur an wenigen Betroffenen beschrieben werden, da es sich insgesamt um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Mittlerweile wurden über 17 PCH-Formen beschrieben, die teilweise in weitere Untergruppen unterteilt werden [6, 10, 11]. Innerhalb und zwischen

den Unterformen existiert allerdings eine große Bandbreite im Hinblick auf klinische Symptome und auch Befunde der Bildgebung. Zusätzlich gibt es Patientinnen und Patienten, die zwar alle Kriterien einer PCH erfüllen, bei denen aber keine der bekannten genetischen Ursachen vorliegen.

Es handelt sich also bei dem Krankheitsbild der PCH um eine sehr breite, heterogene Gruppe von Erkrankungen.

Die am besten beschriebenen und etwas häufigeren Untergruppen werden im Folgenden näher betrachtet, wobei eine Beschränkung auf die klinischen Symptome erfolgt.

Die zugrunde liegenden molekulargenetischen Ursachen können in der Literatur, insbesondere in dem Artikel „*What’s new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes*“ nachgelesen werden [6].

Für Fachpersonal und Interessierte ist außerdem die Übersichtsarbeit „*Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach*“ [10], die die verschiedenen Krankheitsbilder darstellt, die durch eine Volumenminderung von Brücke und Kleinhirn charakterisiert werden, sowie die online zu findende OMIM-Datenbank [Online Mendelian Inheritance in Man] zur Übersicht hilfreich [11].

- PCH1: Zu den beschriebenen neuropathologischen Veränderungen kommt noch eine Störung der Vorderhornzellen im Rückenmark hinzu. Die Betroffenen zeigen daher eine schwere Muskelschwäche. Da die Kinder schlecht schlucken können, kommt es bereits vor der Geburt häufig zu einem Polyhydramnion (zu große Menge an Fruchtwasser). Die Kinder zeigen Atemprobleme und versterben häufig innerhalb der ersten Lebensjahre.
- PCH2: Die PCH2 ist vermutlich die häufigste Untergruppe und wird weiter in die Formen PCH2 A-F unterteilt. Sie zeichnet sich neben der schweren geistigen und körperlichen Behinderung durch eine dyskinetische Bewegungsstörung aus.
- PCH3: Die PCH3 ist charakterisiert durch eine Hypotonie (zu schwacher Muskeltonus) bei jedoch gesteigerten Reflexen der Extremitäten, es kommt zu Gesichtsfehlbildungen. Im Verlauf tritt eine Optikusatrophie (Absterben von Nervenfasern am

Auge) auf, was mit starker Sehbeeinträchtigung einhergeht, sowie ein Kleinwuchs. Die für die PCH2 typischen Bewegungsstörungen treten bei der PCH3 nicht auf.

- PCH4 und 5: Betroffene Kinder weisen zahlreiche Ähnlichkeiten mit der PCH2 auf, zeichnen sich allerdings durch einen schwereren Verlauf aus, der mit wenigen Ausnahmen zum Tod bereits in der Neonatalperiode führt. Bereits vor der Geburt fallen zumeist ein zu viel an Fruchtwasser und Kontrakturen beim Ungeborenen auf. Früher gesehene Unterschiede zwischen diesen beiden Formen konnten in neueren Studien nicht mehr verifiziert werden, sodass die Unterscheidung zwischen PCH4 und 5 überholt ist.
- PCH6: Kinder mit PCH6 werden nach der Geburt durch einen generalisierten Hypotonus (zu geringe Muskelspannung) auffällig. Im Verlauf treten eine spastische Bewegungsstörung, Apnoen und epileptische Anfälle auf, sowie eine schwere Entwicklungsretardierung. Zusätzlich finden sich spezifische Veränderungen der Blutwerte (Erhöhung des Plasma-Laktats).
- PCH 7: Anhand weniger Fallberichte wurde beschrieben, dass es bei dieser Form zusätzlich zu einem hypoplastischen (zu kleinen) männlichen Genital, sowie zu muskulären Hypotonien und Apnoen kommen kann.
- PCH 8: bei dieser Form scheint es sich, im Unterschied zu den anderen Formen, um einen stabilen neurologischen Zustand zu handeln. Ein Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung konnte bisher nicht gefunden werden.
- PCH9: Sie ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Mikrozephalie, ausgeprägte Entwicklungsverzögerung, eine kortikale Sehstörung, Schluckschwierigkeiten und eine Spastik. Vereinzelt wurde über äußerliche Auffälligkeiten berichtet, welche hauptsächlich das Gesicht und die Zähne betreffen.
- PCH10: Die betroffenen Kinder zeigen eine ausgeprägte Entwicklungsverzögerung, Krampfanfälle, eine fortschreitende Spastik, äußerliche Auffälligkeiten im Gesicht und eine Mikrozephalie.
- PCH11: Sie ist eine weitere nicht fortschreitende Form der PCH. Die Kinder zeigen eine ausgeprägte Entwicklungsverzögerung, eine Mikrozephalie und eine muskuläre Hypotonie.

Einige Betroffene konnten selbstständig laufen, und Krampfanfälle traten nur bei einer Minderheit der Betroffenen auf.

1.3 Pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2

PCH2 ist die häufigste Form der pontocerebellären Hypoplasien [6,10]. Sie zeichnet sich durch das Vorhandensein einer dyskinetischen Bewegungsstörung aus, d.h. die Betroffenen zeigen unwillkürliche Bewegungen der Gliedmaßen, charakterisiert durch schnelle (choreoathetoide) Bewegungen oder abnorme Haltungen und verzerrte Willkürbewegungen mit erhöhtem Muskeltonus (dyston). Im Verlauf kommt typischerweise auch eine spastische Bewegungsstörung dazu. Andere typische Symptome der PCH2, die bei der Mehrheit der Unterformen auftreten, sind ein zu kleiner Kopfumfang, eine schwere allgemeine Entwicklungsstörung und die Entwicklung einer Epilepsie [5, 6, 12]. Die PCH2 wird in weitere Unterformen unterteilt, in die Subtypen PCH2A-F, wobei die genetische Grundlage für PCH2A, B, C und F in unterschiedlichen Bereichen des TSEN-(tRNA splicing endonuclease) Komplexes liegt, während bei den anderen Unterformen andere Gene betroffen sind. Die PCH2A ist die häufigste Subgruppe der PCH2 [6, 10].

1.4 Häufigkeit und Vererbung der PCH2

Die PCH2A ist eine sehr seltene Erkrankung. Die geschätzte Inzidenz (Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr) liegt bei unter 1:200 000, d.h. in Deutschland kommt geschätzt ein PCH2-Kind auf mehr als 200 000 Neugeborene.

Im Jahr 2008 wurde die auslösende krankheitsverursachende (= pathogene) genetische Veränderung für die PCH2A gefunden [4]. Es handelt sich um eine Veränderung im TSEN54-Gen auf Chromosom 17q25. Bei nahezu allen europäischen Erkrankten mit PCH2a handelt es sich um die identische pathogene Variante c.919 G>T, p.Ala307S.

Die menschliche Erbinformation (DNA) befindet sich „aufgeräumt“ in sogenannten Chromosomen in der Zelle. Jedes Chromosom gibt es doppelt in jeder menschlichen Zelle (mit Ausnahme des X-Chro-

mosoms bei Männern). Auf den Chromosomen sind unsere Erbanlagen gespeichert. Einzelne Abschnitte, die in bestimmte Eiweiße (Proteine) übersetzt werden können, nennt man Gene.

Ihren leiblichen Kindern vererben Eltern jeweils eine Kopie (Allel) eines Gen. Die PCH2 wird autosomal-rezessiv vererbt, das heißt, dass die Erkrankung nur dann auftritt, wenn die Veränderung sowohl auf der mütterlichen als auch auf der väterlichen Kopie des betroffenen Gens vorliegt. Eltern, die die Veränderung für PCH2 tragen, geben also jeweils eine genetisch veränderte Kopie des Gens an ihr Kind weiter. So trägt das Kind dann zwei veränderte Kopien eines Gens (dies nennt sich homozygot), was zur Erkrankung an PCH2 führt. Gibt nur ein Elternteil das veränderte Gen, der andere aber sein gesundes Allel an das Kind weiter (dies nennt sich heterozygot), so erkrankt das Kind nicht an PCH2. Es selbst ist in diesem Fall aber ebenfalls ein Überträger und kann die Veränderung wiederum an seine eigenen Kinder vererben. Geben beide Eltern das jeweils gesunde Allel (d. h. die jeweils unveränderte Kopie des Gens) an ihr Kind weiter, so ist das Kind gesund und kein Überträger. (Abb. 1)

Rein rechnerisch ergibt sich also bei Eltern, die jeweils eine veränderte Genkopie tragen, ein Risiko von 25% bei jeder Schwangerschaft, ein an PCH2 erkranktes Kind zu bekommen. Mit 50% Wahrscheinlichkeit ist ein Kind Überträger, ohne an PCH2 zu erkranken, und mit 25% Wahrscheinlichkeit wird einem Kind gar keine Veränderung vererbt.

1.5 Neuroradiologische Diagnostik der PCH2

Vor Kenntnis der genetischen Grundlage wurde die Diagnose anhand der typischen klinischen Symptome und der kernspintomographischen Bildgebung (siehe Abb. 2 und 3) des Gehirns gestellt. Auf den kernspintomographischen Bildern sind eine Verschmälerung der Brücke (= Pons) und eine deutliche Verkleinerung des Kleinhirns (= Cerebellum) sichtbar. Daher auch der Name „Ponto cerebelläre Hypoplasie“. Das veränderte Kleinhirn erinnert in seiner Form an die Flügel einer Fledermaus oder Libelle und wird daher auch als „bat-wing“ oder „dragon-fly-like“ beschrieben [5, 8 ,9].

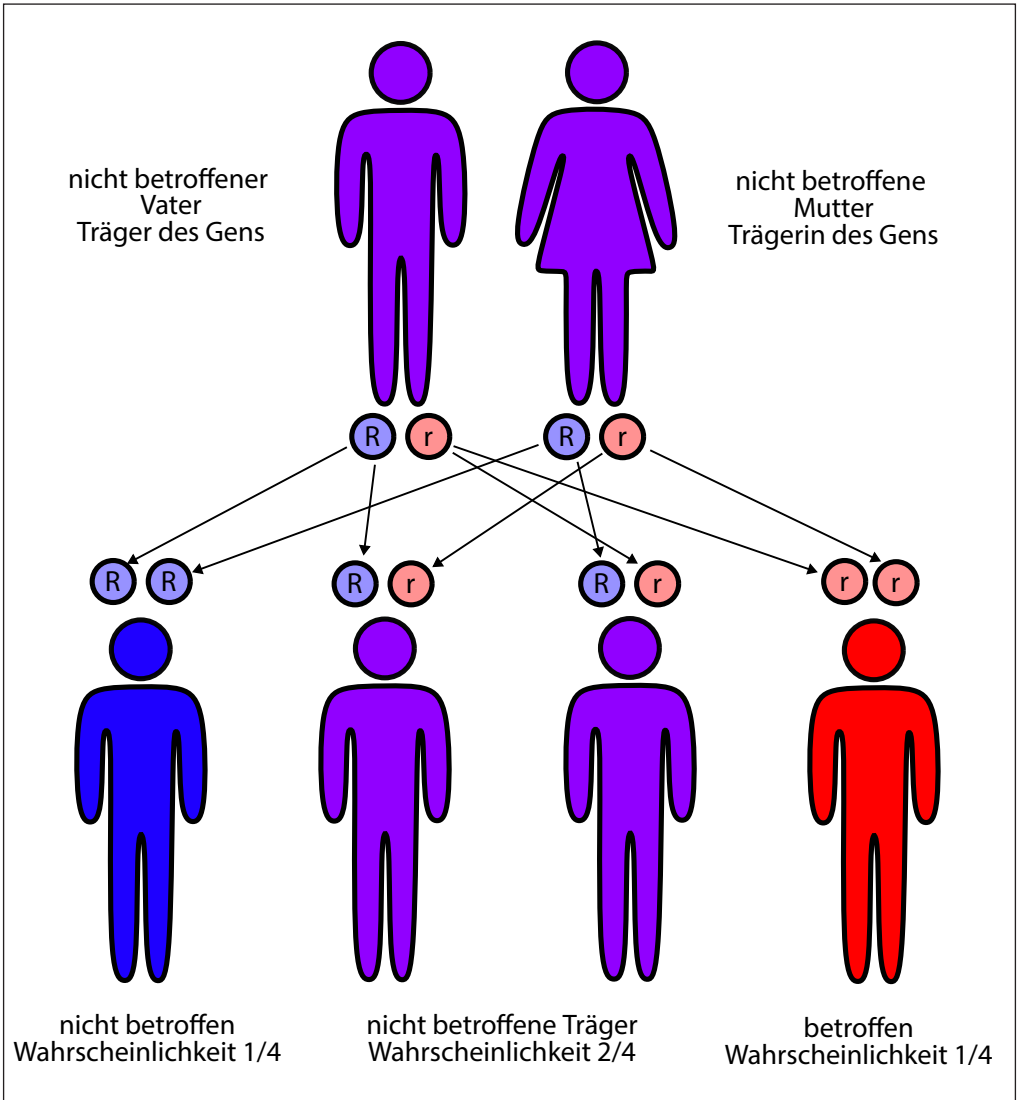


Abb. 1: Darstellung der autosomal-rezessiven Vererbung

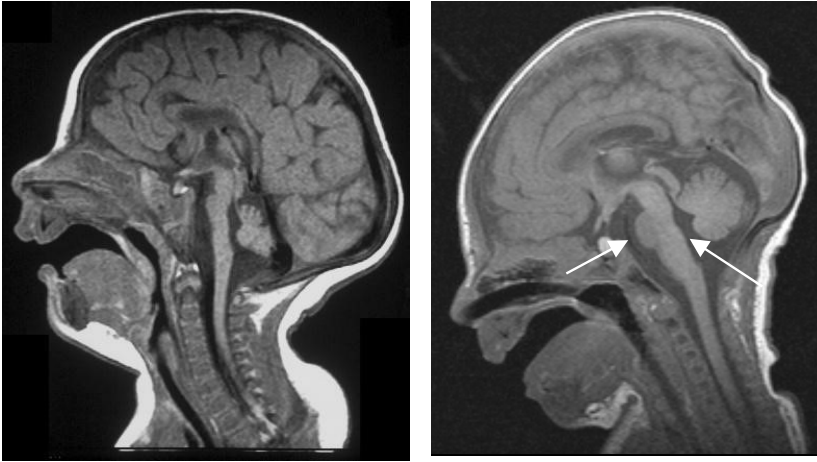


Abb. 2: Kernspinbild eines Kindes mit PCH2 (links) im Vergleich zu einem normal entwickelten Kind (rechts), die Pfeile zeigen die Verschmächtigung von Brücke und Kleinhirnwurm (kurze Pfeile) (Sanchez et al.)

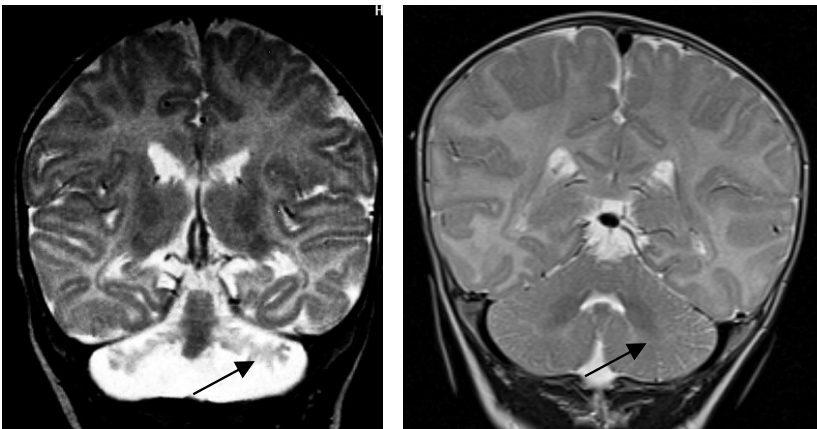


Abb. 3: Kernspinbild eines Kindes mit PCH2 (links) im Vergleich zu einem normal entwickelten Kind (rechts), die Pfeile zeigen auf die Kleinhirnhemisphären, sehr verschmächtigt bei PCH2 (,dragonfly like') (Sanchez et al.).

1.6 Pränatale Diagnostik der PCH2

Bereits in der Schwangerschaft kann man das ungeborene Kind genetisch testen lassen auf die genetische Veränderung, die für PCH2A verantwortlich ist (homozygote krankheitsverursachende Variante in dem Gen TSEN54). Der genetische Test auf PCH2A wird nur dann durchgeführt, wenn es entweder schon ein betroffenes Geschwisterkind gibt oder es im pränatalen Ultraschall Auffälligkeiten gibt, die darauf hinweisen. Bei PCH2A ist der pränatale Ultraschallbefund jedoch zu diesem Zeitpunkt zumeist unauffällig [8, 13]. Technisch ist die genetische Testung ab der zwölften Schwangerschaftswoche möglich. Bei Kinderwunsch sollte eine geburtshilfliche Beratung und Planung der pränatalen Testung mit der jeweiligen Geburtsklinik möglichst vor einer erneuten Schwangerschaft stattfinden.

Wenn bereits bekannt ist, dass beide Eltern Überträger für PCH2A sind, besteht auch die Möglichkeit, nach einer künstlichen Befruchtung Embryonen zu testen, bevor sie in die Gebärmutter der Mutter eingesetzt werden. Das ist eine sogenannte Prä-Implantationsdiagnostik.

In Deutschland muss eine solche Präimplantationsdiagnostik von der Ethikkommission des jeweiligen Bundeslandes genehmigt werden. Bei einer so schweren Erkrankung wie PCH2A ist eine solche Genehmigung wahrscheinlich, dennoch erfordert der Prozess bis zum Erhalt der erforderlichen ärztlichen Gutachten und der Genehmigung durch die Ethikkommission einige Monate. Die Kosten der Präimplantationsdiagnostik und der dazu notwendigen künstlichen Befruchtung werden nur teilweise und nur nach Antrag von den jeweiligen Krankenkassen übernommen.

Eine ausführliche genetische und geburtshilfliche Beratung sollte in jedem Fall vor einer erneuten Schwangerschaft stattfinden, um die Familien über alle Möglichkeiten frühzeitig zu informieren und aufzuklären.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund zu den Studien von 2014 und 2023

Aus der Elterninitiative heraus entstand in Absprache mit medizinischen Expertinnen und Experten die 2012 durchgeführte und 2014 publizierte erste Fragebogenstudie „Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2“ (*Sanchez-Albisua et al 2014, Ekert et al 2016, 9,12*). Ziel war es, standardisierte Daten zur Erkrankung, insbesondere auch ihrem Verlauf, zu erheben. Es wurden Familien von insgesamt 33 Kindern mit Hilfe von Telefoninterviews befragt. Darüber hinaus wurden auch Daten aus Arztbriefen einbezogen.

Im Jahr 2020 wurde der Elternfragebogen, der bereits Grundlage der Studie „Natürlicher Verlauf der Pontocerebellären Hypoplasie Typ 2“ von 2012–2014 war, von einem Team aus Eltern und Forschenden überarbeitet. Die so überarbeitete Version wurde dann gemeinsam mit fünf Eltern betroffener Kinder in einer Vorstudie evaluiert und verbessert, sodass die endgültige Version des Elternfragebogens Anfang 2021 für die Befragung feststand und dann in digitalisierter Form verwendet werden konnte.

Sowohl für die erste als auch für die zweite Studie war ein Einschlusskriterium die genetische Sicherung einer PCH2A (siehe 1.4. Vererbung), um eine genetisch möglichst homogene Gruppe zu untersuchen. Die Ergebnisse können auf die PCH2 im Allgemeinen aus klinischer Sicht übertragen werden.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden der Studie erfolgte überwiegend über die deutschsprachige Elterninitiative (PCH-familie e.V.). Aber auch über weitergehende Kontakte und Kinderärztinnen und -ärzte bzw. betreuende Kinderkliniken konnten einige betroffene Familien auf die Studie aufmerksam gemacht werden. Die Eltern, die sich für eine Teilnahme an der Studie interessierten, konnten sich an die Forschenden wenden und erhielten nach einer ärztlichen Aufklärung den Link für den digitalisierten Fragebogen. Des Weiteren erteilten sie den Forschenden eine Vollmacht zur Anforderung von Arztbriefen und MRT-Bildern ihrer Kinder bzw. sandten diese an die Studienleitung direkt zu. Nach dem Ausfüllen des digitalen Fra-

gebogens wurden die Ergebnisse orientierend mit den vorhandenen ärztlichen Angaben abgeglichen und verbliebene Fragen in einem abschließenden Interview zwischen Eltern und Forschenden geklärt. Insgesamt konnten so die Daten von 53 betroffenen (zum Teil bereits erwachsenen) Kindern erhoben werden. Bei 21 dieser 53 Kindern handelt es sich um Kinder, deren Eltern die Daten ihrer Kinder bereits für die Tübinger Studie von 2012 zur Verfügung gestellt hatten und die erneut bei der Umfrage teilnahmen. Von zwölf Kindern der Tübinger Studie von 2012 konnten keine erneuten Daten erhoben werden, ihre Daten von damals wurden dem Auswerteteam der aktuellen Studie in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt und konnten so in die neue Studie mit einfließen, **sodass in der vorliegenden Studie insgesamt die Daten von 65 betroffenen Kindern ausgewertet werden konnten.**

Die Angaben beziehen sich nicht immer auf alle 65 Kinder. Da die Fragebögen nicht ganz identisch waren, liegen zu manchen Fragen nur die Antworten von 53 Kindern vor. Da manche Fragen von den Eltern nicht beantwortet werden konnten, gibt es z. T. auch Angaben von weniger als 53 Kindern. Seien Sie deshalb nicht irritiert, wenn beispielsweise angegeben ist, dass bei 43/62 Kindern epileptische Anfälle auftraten. Hier lagen nur die Angaben von 62 Familien vor.

3 Schwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode und Lebenserwartung

3.1 Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode

In den meisten Fällen ist eine Erkrankung des ungeborenen Kindes an PCH2 während der Schwangerschaft noch nicht bekannt (siehe 1.6. pränatale Diagnostik). Zumeist kommt es in der Schwangerschaft mit einem an PCH2 erkrankten Kind nicht zu greifbaren krankheitsspezifischen Auffälligkeiten. Auffälligkeiten wie ein Polyhydramnion (zu viel Fruchtwasser), auffällige Bewegungsmuster (z.B. Zittern) des Kindes im Mutterleib oder ein zu kleiner Kopfumfang, die in der Literatur mit dem Vorliegen einer PCH-Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden, kommen in circa der Hälfte der Schwangerschaften vor. Beinahe jede zweite Schwangerschaft

mit einem an PCH2 erkrankten Kind verläuft aber ohne besondere Auffälligkeiten. Die zumeist in der zweiten Schwangerschaftshälfte durchgeführten sonographischen Untersuchungen des Gehirns ergeben nur in seltenen Fällen Auffälligkeiten wie beispielsweise eine Mikrozephalie (zu kleiner Kopfumfang) [8, 13]. Eine pränatale Kernspintomographie (ab der 29./30 SSW) hat nach neuerer Literatur jedoch eher die Möglichkeit schon Veränderungen am Kleinhirn und der Brücke zu sehen [14].

Weder im Hinblick auf Frühgeburtlichkeit noch im Hinblick auf die Rate an durchgeführten Kaiserschnitten ergeben sich bei den an PCH2 erkrankten Kindern Auffälligkeiten. So kommen die meisten Kinder als Reifgeborene zur Welt und die Kaiserschnitttrate liegt nicht über dem Durchschnitt aller Geburten.

Bei der Geburt befinden sich die Kinder mit PCH2 im Hinblick auf ihr Gewicht und ihre Körperlänge im Normbereich. Der Kopfumfang liegt zumeist im unteren Normbereich oder es liegt bereits zum Zeitpunkt der Geburt eine Mikrozephalie (zu kleiner Kopfumfang) vor. Obwohl die Werte, die das Wohlergehen eines Neugeborenen beschreiben, also der APGAR-Wert und die Messung des Nabelarterien-pH ebenfalls unauffällig sind, müssen viele an PCH2 erkrankte Kinder bereits innerhalb der ersten Lebensstage in eine Kinderklinik zur Weiterbehandlung verlegt werden. Gründe hierfür sind Atemprobleme, Fütterschwierigkeiten oder eine allgemeine Anpassungsstörung. Bereits innerhalb des ersten Lebensmonats (Neonatalperiode) zeigen fast alle betroffenen Kinder PCH2-typische Auffälligkeiten wie beispielsweise Fütterschwierigkeiten, vermehrte Unruhe bzw. auffällige Muskelspannung, Schläfrigkeit oder Atemprobleme.

Daten der aktuellen Natural History Study

Schwangerschaften und Geburten: Die Schwangerschaften dauerten im Mittel 39,6 Wochen. Es kam zu keiner Mehrlingsgeburt. Insgesamt drei Kinder kamen zu früh zur Welt, was einer Frühgeborenenrate von 4,6% entspricht. Vier Kinder wurden per Kaiserschnitt geboren. Das mittlere Geburtsgewicht der reifgeborenen Kinder betrug 3457,5 g, die mittlere Geburtslänge 51,7 cm und der mittlere

Kopfumfang 33,9 cm. Die APGAR-Werte nach fünf und zehn Minuten betragen in den meisten Fällen neun bis zehn. Der Nabelarterien pH-Wert lag im Mittel bei 7,28.

Neonatalzeit: Von 53 Kindern mussten 39 Kinder innerhalb ihres ersten Lebensmonats in einer Kinderklinik stationär behandelt werden. 36 dieser Kinder wurden bereits innerhalb der ersten 72 Lebensstunden in eine Kinderklinik verlegt. 22 der Kinder benötigten eine nasogastrale Sonde (in 13 Fällen war eine Ernährung über diese Sonde auch noch nach Entlassung aus dem Krankenhaus erforderlich), 15 Kinder wurden mit einem Heimmonitor zur Überwachung der Vitalparameter nach Hause entlassen. 14 Kinder benötigten Sauerstoff (in zwei Fällen auch noch nach Entlassung aus der Klinik), vier Kinder mussten beatmet werden. In elf Fällen wurde eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

Die häufigsten in der Neonatalperiode aufgetretenen Schwierigkeiten waren in absteigender Reihenfolge: Fütterschwierigkeiten, Unruhe/Irritabilität, muskuläre Hypertonie (zu hohe Muskelspannung), Schläfrigkeit, auffällige Bewegungsmuster, übermäßiges Schreien, muskuläre Hypotonie (zu niedrige Muskelspannung), Apnoen (Atemaussetzer), zu starke Gewichtsabnahme und in fünf Fällen epileptische Anfälle.

3.2 Überleben und Todesursachen

Noch immer berichten Eltern, dass ihnen bei Erstdiagnose einer PCH2 mitgeteilt wird, ihr Kind werde nur wenige Jahre leben. Das, obwohl bereits Steinlin et al. im Jahr 2006 [8] berichteten, dass ein Überleben in die zweite Lebensdekade möglich ist und Namavar et al. 2011 [5] einen 31-jährigen Patienten beschrieben.

Zwar verstirbt ein Teil der von PCH2 betroffenen Kinder in den ersten Lebensjahren, dennoch erreichen immer mehr Kinder mindestens die zweite Lebensdekade oder das Erwachsenenalter. Dies war auch schon in der ersten Studie gefunden worden; hier waren zwar neun der 33 Kinder schon verstorben (im Mittel mit 6 ½ Jahren), von den lebenden 24 war das älteste jedoch 19 ½ Jahre alt [12]. Ursache hier-

für ist vermutlich die sich kontinuierlich verbessernde Versorgung von Kindern mit schwerer Mehrfachbehinderung sowie eine bessere Kenntnis und frühere Diagnosestellung der Erkrankung, die ja erst seit etwa 25 Jahren bekannt ist, der Gendefekt erst seit 15 Jahren. Häufige Todesursachen sind Komplikationen des Atmungssystems wie Lungenentzündung oder Aspiration (Nahrung gelangt in die Atemwege). Auch Temperaturregulationsstörungen und der plötzliche Kindstod sind als mögliche Todesursachen zu nennen.

Daten der aktuellen Natural History Study

In der Abb. 4 ist das Überleben jedes einzelnen Kindes dargestellt. Jede Linie repräsentiert ein Kind. Der Startpunkt ist bei allen Kindern die Geburt, der Endpunkt das Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. zum Zeitpunkt des Versterbens. Da ein Teil der Kinder, deren Daten für die Studie 2014 erhoben wurden, für die Studie 2023 nicht erneut kontaktiert werden konnte, ist deren Verlauf nach 2012 unbekannt und daher mit einem Pfeil ohne Füllung gekennzeichnet. Auch Kinder, die gleich alt sind, können in der Abbildung als unterschiedlich alt dargestellt werden, da die erste Datenerhebung der neuen Studie im Dezember 2020 stattfand, während die Daten des letzten eingeschlossenen Kindes im Herbst 2022 erhoben wurden.

Ein Kind mit PCH2 erlebt mit einer Wahrscheinlichkeit von 88% bis 92% seinen fünften Geburtstag, und mit einer Wahrscheinlichkeit von 66% bis 72% seinen zehnten Geburtstag (Abb. 5, Abb. 6). Die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten kommen durch eine unterschiedliche statistische Auswertung der Daten zustande. Die jeweils geringere Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt sich, wenn man für die Berechnung nur die Kinder berücksichtigt, die mindestens zehn (bzw. fünf) Jahre alt wurden oder davor verstorben sind. Die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit kommt zustande, wenn man alle 65 Kinder mit einbezieht. Die tatsächliche Überlebenswahrscheinlichkeit liegt irgendwo dazwischen. Abbildungen 5 und 6 stellen das Zehn-Jahres-Überleben dar. Aufgrund der geringen Anzahl an Kindern, die zum Zeitpunkt der Erhebung älter als zehn Jahre waren, ist es nicht sinnvoll, ein Überleben über dieses Alter hinaus graphisch darzustellen.

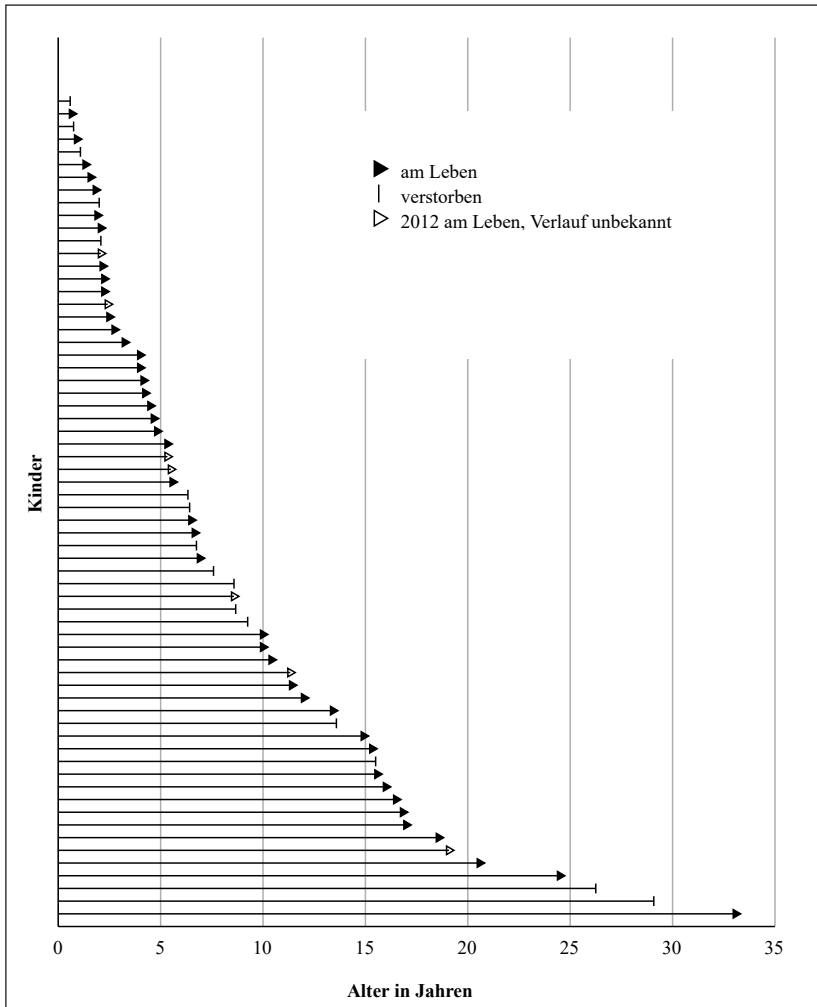


Abb. 4: Graphische Darstellung der Lebensspanne der Kinder.

Todesursachen: 16/65 Kindern waren zum Studienabschluss bereits verstorben. Die häufigsten Todesursachen waren in vier Fällen die Folge einer Aspiration (Nahrung gelangt in die Atemwege und verlegt sie, bei zwei Patienten war dies unbemerkt nachts aufgetreten) sowie in ebenfalls vier Fällen ein allmählicher Abbauprozess über mehrere Wochen. Mutmaßlich endgültige Todesursachen der vom Abbauprozess betroffenen Kinder waren in einem Fall Unter-

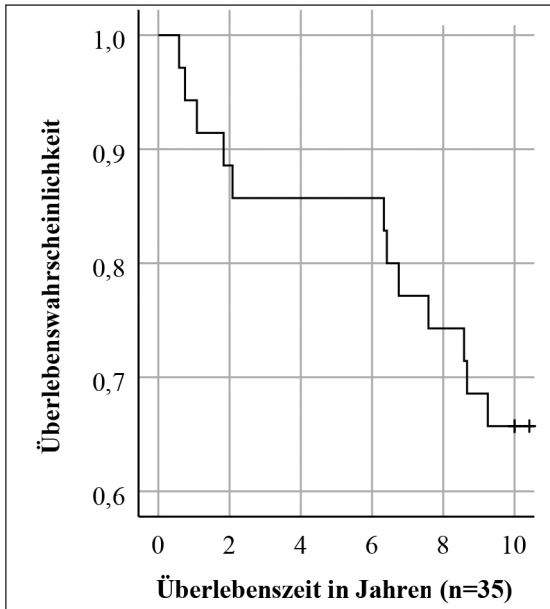


Abb. 5: Zehnjahresüberleben unter Berücksichtigung der Kinder, die mindestens zehn Jahre alt wurden oder vorher verstorben sind.

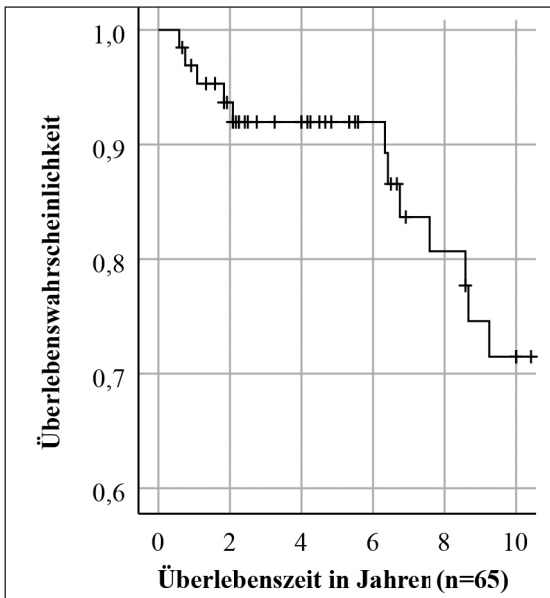


Abb. 6: Zehnjahresüberleben unter Einbezug aller Kinder.

temperatur und in einem anderen Herzversagen. Die zweithäufigsten Todesursachen waren jeweils zweimal Pneumonie (Lungenentzündung) und Atemstillstand. Einmalig wurde ein Organversagen als Todesursache angegeben. Bei drei der verstorbenen Kinder war die Todesursache unklar, darunter wurde auch hier einmal Herzversagen vermutet.

4 PCH2 Symptome

In diesem Abschnitt befinden sich neben Symptomen, wie sie auch in der Einleitung aus der Literatur angegeben und zitiert wurden, Informationen zu deren medikamentöser Therapie in Form von Abbildungen und Tabellen. Die Indikationen beziehen sich auf die Angaben der Eltern, nicht auf die Indikationen der Medikamente im Allgemeinen. In den Balkendiagrammen sind nur **Medikamente** aufgeführt, die mindestens drei Kinder wegen des entsprechenden Symptoms erhalten hatten. In den Tabellen finden sich lediglich Informationen zu Medikamenten, die mindestens fünf Kinder erhalten hatten oder die im Kontext von PCH2 eine wichtige Rolle spielen, weil sie beispielsweise bereits in Studien diskutiert wurden. Wenn in den Studienergebnissen die empfohlene Maximaldosis eines Medikaments überschritten wurde, ist diese mit Sternchen markiert. Sie sollten sich jedoch bzgl. Informationen, welche Medikamente bei Ihrem Kind in welcher Dosierung eingesetzt werden, unbedingt mit Ihrer behandelnden Ärztin oder Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen.

4.1 Bewegungsstörung

Eine Bewegungsstörung im Sinne von häufigen, unwillkürlichen Bewegungen und einer deutlichen Einschränkung der Willkürmotorik ist eines der Hauptsymptome der PCH2. Diese Bewegungsstörung kann überwiegend aus unwillkürlichen, schnellen, ausfahrenden, windenden (Choreoathetose) oder langsameren Bewegungen bestehen, letztere charakterisiert durch abnorme Haltungen und verzerrte Willkürbewegungen mit erhöhtem Muskeltonus (Dystonie). Häufig bestehen diese Bewegungsmuster nebeneinander und werden zusammengefasst als dyskinetisch charakterisiert. Die Be-

wegungsstörung ist insbesondere an den Extremitäten (Arme und Beine) sehr eindrücklich, betrifft aber auch die Gesichts- und Augenmuskeln und kann beispielsweise gezielte Greif- oder Augenfolgebewegungen aber auch den Schluckvorgang stark erschweren. Die Kinder zeigen diese Bewegungen im wachen Zustand immer. Lediglich im Schlaf sistieren sie. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich häufig eine spastische Bewegungsstörung, die in der Folge zu Muskelverkürzungen und langfristig auch Gelenkfehlstellungen (Kontrakturen) führen kann.

Therapie

Eine ursächliche Therapie der mit PCH2 einhergehenden Bewegungsstörung ist nicht bekannt. Den beschriebenen Folgen der spastischen Bewegungsstörung kann mittels Krankengymnastik und ggf. Orthesen entgegengewirkt werden.

Tipps zum Ausprobieren

- Eine Veränderung der bekannten Bewegungen (z.B. deutliche Verstärkung/Abschwächung) kann auf Unwohlsein hindeuten oder aber Ausdruck von Emotionen (Freude, Wut) oder Entspannung sein. So können eine gute Beobachtung und Kenntnis der Bewegungsmuster des eigenen Kindes als ein Baustein zum besseren Verständnis der Bedürfnisse des Kindes beitragen.
- Krankengymnastik/Dehnübungen zur Vorbeugung von Muskelverkürzungen und zum Erhalt der Beweglichkeit der Muskulatur
- Auf Schutz in unmittelbarer Umgebung des Kindes achten, sodass es sich im Rahmen der ausfahrenden Bewegungen nicht selbst verletzen kann

Daten der aktuellen Natural History Study

Die Bewegungsstörung wurde aufgeteilt in ausfahrende Bewegungen (entspricht der hyperkinetisch choreoathetoiden Bewegungsstörung), Unruhezustände, dystone Attacken des gesamten Körpers sowie episodisch auftretende lokalisierte (fokale oder segmentale) Fehlhaltungen (Dystonien).

Des Weiteren wies ein großer Teil der Kinder eine Veränderung der **Muskelspannung** auf. So zeigten 23 von 52 Kindern eine verminderte Muskelspannung und 33 von 52 Kindern eine Rumpfinstabilität. 45 von 52 Kindern hatten eine erhöhte Muskelspannung bis hin zur Spastik, diese trat mehrheitlich allein im Wachzustand oder einschießend auf, nur wenige Kinder zeigten diese dauerhaft.

Die **ausfahrenden Bewegungen** traten bei fast allen Kindern auf (62 von 65). Die drei Kinder, die nicht von ausfahrenden Bewegungen betroffen waren, wiesen eine Spastik auf. Im Durchschnitt traten die ausfahrenden Bewegungen erstmals im Alter von rund zwei Monaten auf, wobei der früheste Zeitpunkt des Auftretens mit 0 Monaten, der späteste mit 18 Monaten angegeben wurde. Nur in einem Fall sistierten die ausfahrenden Bewegungen im Alter von rund zwei Jahren im Rahmen einer Gesamtverschlechterung nach einer erfolgreichen Wiederbelebung des Kindes. Die Mehrheit der Kinder wies täglich ausfahrende Bewegungen auf. Insgesamt konnte keine Veränderung der ausfahrenden Bewegungen über das Alter festgestellt werden. Die Hälfte der Familien hatte versucht die ausfahrenden Bewegungen medikamentös zu behandeln, davon gab rund ein Drittel an, die ausfahrenden Bewegungen wären dadurch teilweise verbessert oder gut zu behandeln. Die Eltern, die eine Verbesserung der ausfahrenden Bewegungen durch Medikamente beobachteten, gaben häufiger Phenobarbital (*Luminal*®) und Levomepromazin (*Neurocil*®) gegen Bewegungsstörungen, als diejenigen, die keine Verbesserung der Symptomatik durch Medikamente beobachteten.

Dystonien waren definiert als anhaltende Fehlhaltung eines Körperteils, die nicht C-förmig den ganzen Körper betrifft (dies in Abgrenzung zu solchen generalisierten C-förmigen dystonen Attacken, welche untenstehend gesondert aufgeführt werden), mit einer Dauer von wenigen Sekunden bis Stunden. Eine dystone Bewegungs-

störung trat bei 24 von 53 Kindern auf, durchschnittlich ab einem Alter von sechs Monaten (frühestens nach Geburt, spätestens mit fast fünf Jahren). Nur bei einem betroffenen Kind sistierte die dystone Bewegungsstörung im Verlauf wieder. Bei der Mehrheit der Kinder traten wöchentlich oder täglich dystone Phasen, meist im Wachzustand, auf. Ursächlich waren nach Einschätzung der Eltern häufig Schmerzen, gefolgt von Reflux, Obstipation und Emotionen. Allerdings blieb auch hier die Ursache oft unklar. Durch Medikamente waren die Dystonien mehrheitlich kaum beeinflussbar oder nur teilweise zu verbessern. Als medikamentöse Therapie wirkten in jeweils einem Fall *Microklist*®, Diazepam und Midazolam. Ergänzend gaben zwei Familien an, dass ihr Kind eine opisthotone Haltung (nach hinten überstreckte Körperhaltung) einnahm und die Kinder sich hineinsteigerten.

4.2 Dystone Attacken

Eltern betroffener Kinder berichteten von Zuständen ihrer Kinder, in welchen die Kinder über eine längere Zeit (teils mehrere Stunden) eine anhaltende und nicht von außen beeinflussbare C-förmige Haltung annehmen. Hierbei scheinen sich die Kinder sehr unwohl zu fühlen, sie schreien viel und müssen sich teilweise auch erbrechen. Diese Zustände werden als dystone Attacken (auch dystone Krisen oder „episodisches Schiefsein“) bezeichnet. Dystone Attacken unterscheiden sich von den epileptischen Krampfanfällen der Kinder und waren - wenn untersucht - nicht mit spezifischen Veränderungen im EEG verbunden.

Dystone Attacken treten häufig ohne erkennbare Ursache auf. Bei manchen Kindern kommt es aber auch nach gewissen Auslösern wie Linksseitenlage, Bauchlage oder Krankengymnastik vermehrt zu dystonen Attacken.

Eine gut wirksame Therapie der dystonen Attacken ist nicht bekannt. Unsere frühere Studie berichtete schon, dass natürlicher, nicht medikamentös induzierter Schlaf zu einer Beendigung der dystonen Attacke führt. Die dystonen Attacken begannen meist bereits im Kleinkindalter, und nahmen in vielen Fällen mit zunehmendem Alter der Kinder wieder ab oder verschwanden ganz.

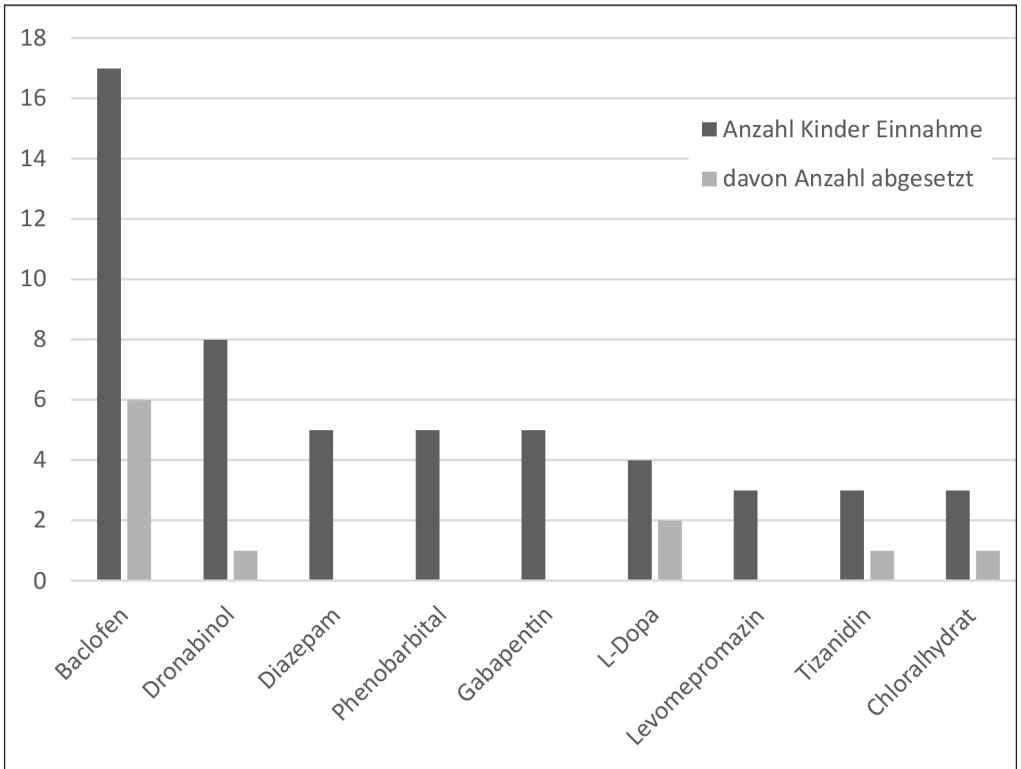


Abb. 7: Gegen Bewegungsstörungen eingesetzte Medikamente.

Tipps zum Ausprobieren bei dystonen Attacken

- Auf mögliche Auslöser achten und diese - wenn möglich - begrenzen.
- In der dystonen Attacke ruhig bleiben, eine ruhige Umgebung schaffen
- Versuchen, das Kind in einen natürlichen Schlaf zu begleiten.

Daten der aktuellen Natural History Study

Im Fragebogen wurden dystone Attacken definiert als „über 30 Minuten anhaltende C-förmige Überstreckung des ganzen Körpers, die sich von außen schlecht unterbrechen lässt“.

Tabelle der gegen Bewegungsstörungen eingesetzte Medikamente

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Baclofen (Lioresal®)	Darreichungsform	Tabletten, Injektionslösung, Infusionslösung	oral (über den Mund) oder sondiert verabreicht
	Indikationen	Muskelrelaxans: generalisier- te Spastik und Dystonien	Bewegungsstörungen, Spas- tik, Dystonie
	Dosierung		15 Angaben: durchschnittlich 0,94 mg/kg KG/d (0,14–2,27* mg/kg KG/d) in 1–4 Einzeldo- sen (ED)
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Schläfrigkeit, Sedierung, Übelkeit	Sedierung/Müdigkeit, fehlen- de oder abnehmende Wirkung
	CAVE!	abruptes Absetzen vermei- den	
Dronabinol	siehe 4.11 Unruhe		
Diazepam	siehe 4.11 Unruhe		
Pheno- barbital	siehe 4.3 Epilepsie		
Gabapentin	siehe 4.3 Epilepsie		
L-Dopa = Levodopa (Madopar®)	Darreichungsform	Tabletten, Gel, Inhalati- onspulver, Hartkapseln i.d.R. in Kombination mit einem anderen Medikament, das den Abbau von L-Dopa hemmt	oral oder sondiert
	Indikationen	Parkinson und Parkins- on-ähnliche Erkrankungen	Bewegungsstörung, Spastik, Dystone Attacken, Dystonie, Epilepsie
	Dosierung		keine ausreichenden Angaben
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Harnwegsinfektionen, Gewichtsabnahme, Ängst- lichkeit, Depression, Schlaflosigkeit, Dyskinesien, orthostatische Dysregulati- on, Übelkeit, Verstopfung	Wirkungslosigkeit

25 von 65 Kindern waren von generalisierten dystonen Attacken betroffen. Auch hier lag das Alter bei Erstauftreten innerhalb der ersten sechs Lebensjahre und bei ca. der Hälfte der Kinder (10/22) sistierten die dystonen Attacken wieder (durchschnittlich im Alter von 5,5 Jahren, frühestens mit zehn Monaten und spätestens mit 16 Jahren). Die dystonen Attacken traten mehrheitlich wöchentlich oder monatlich und nur in einem Fall täglich auf (das Kind war zu diesem Zeitpunkt fünf Jahre alt). Ursachen für dystone Attacken waren meist Schmerzen oder blieben unklar, gefolgt von Reflux, Verstopfung und Emotionen. Bei einigen wenigen Kindern schienen außerdem verschiedene Körperlagen (Bauchlage, seitliche Lagerung, Lagerungswechsel) dystone Attacken auszulösen. In drei Fällen wirkte natürlicher Schlaf therapeutisch. Bei ca. jeweils einem Drittel der Kinder waren keine Medikamente gegen dystone Attacken ausprobiert worden, sie waren medikamentös nicht behandelbar oder kaum beeinflussbar. In drei Fällen waren die dystonen Attacken durch medikamentöse Therapie zumindest teilweise verbessert, in keinem Fall gut zu behandeln. Wegweisende Ergebnisse zu Substanzen, die gegen die dystonen Attacken eingesetzt werden können, ergaben sich nicht. Insgesamt konnte eine Abnahme dystoner Attacken über das Alter festgestellt werden.

Medikamente, die mehr als zwei Mal zum Einsatz gegen Bewegungsstörungen angegeben wurden, sind in Abb. 7 zu finden.

4.3 Epilepsie

Eine Epilepsie ist definiert durch das Auftreten chronisch rezidivierender Anfälle, die nicht provoziert sind. Bei einem epileptischen Anfall entladen sich plötzlich exzessive Gehirnzellen, klinisch begleitet von Anfallserscheinungen. Deren Bild ist abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation der betroffenen Neuronenverbände. Bei einer umschriebenen Störung entsteht ein fokaler Anfall, bei einer generalisierten ein generalisierter Anfall. Zur Diagnose müssen neben dem Auftreten von klinischen Anfallserscheinungen auch spezifische EEG-Veränderungen nachgewiesen werden (EEG Elektroenzephalogramm, Ableitung der Hirnströmen). Generalisierte Anfälle können sich z.B. als tonische (starkes Verkrampfen) oder atonische Krampfanfälle (Muskelspannung lässt plötzlich nach) oder

Absencen (plötzlicher Bewusstseinsverlust) zeigen. Sogenannte „Grand Mal“ Anfälle zählen ebenfalls zu den generalisierten Anfällen und bestehen sowohl aus tonischen als auch klonischen (zuckende, sich wiederholende Bewegungen) Komponenten. Epileptische Anfälle können sich auch alleine in Form eines Atemstillstandes oder Zuckungen im Gesicht zeigen.

Unter einem Status epilepticus versteht man einen epileptischen Anfall, der entweder außergewöhnlich lange andauert (länger als fünf Minuten) oder eine Serie von Anfällen, zwischen welchen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird.

Epileptische Anfälle (Krampfanfälle) kommen bei Kindern mit PCH2 häufig vor. Sie gelten als eines der Hauptsymptome der PCH2. Die Arten der Anfälle bei PCH2 sind sehr vielfältig. Es kommen neben generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auch Absencen oder atone Anfälle vor. Anfälle bei Fieber sind ebenfalls beschrieben; dies ist gut erklärbar, da Fieber die Anfallsschwelle bei Kindern mit Epilepsie senkt. Bei an PCH2 erkrankten Kindern tritt ebenfalls vermehrt ein Status epilepticus auf.

In der früheren Studie war schon auffällig, dass die Epilepsie eher nach dem Säuglingsalter begann, das durchschnittliche Alter bei Beginn lag da bei 2 ½ Jahren. Sie erwies sich als therapieschwierig, Phenobarbital und Topiramamat wurden als die Medikamente berichtet, die am ehesten wirksam waren. Epileptische Anfälle bei Kindern mit PCH2 sind sowohl für Eltern als auch für ärztliches Personal insbesondere zu Beginn schwer von der bestehenden Bewegungsstörung abzugrenzen. Besonders fokale Anfälle sind zunächst nicht klar als solche einzustufen. Mit Anfallszunahme und dem Beginn generalisierter Anfälle ändert sich dies und Anfälle sind klar als solche zu erkennen.

Unter Fieberkrämpfen versteht man einen epileptischen Anfall bei Kindern (im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren), der durch Fieber provoziert ist, aber nicht durch eine Infektion des Gehirns bedingt ist. Man teilt diese in unkomplizierte und komplizierte Fieberkrämpfe ein. Komplizierte Fieberkrämpfe zeichnen sich durch die folgenden Kriterien aus: fokale Zeichen, Dauer > 15 Minuten, mehrere Fieberkrämpfe innerhalb von 24 h. Bei komplizierten Fieber-

krämpfen und zugrunde liegender Gehirnerkrankung ist das Risiko für eine Epilepsie erhöht, dies trifft bei Kindern mit PCH2 zu. Fieber kann bei Kindern mit epileptischen Anfällen die Anfallsbereitschaft erhöhen.

Therapie

Die Therapie der epileptischen Anfälle im Rahmen der PCH2 gestaltet sich als schwierig und führt nur in seltenen Fällen zu einer vollständigen Anfallsfreiheit. Nichtsdestotrotz ist es sehr wichtig eine bestmögliche Einstellung der Epilepsie anzustreben, da diese nicht nur einen unmittelbaren Einfluss auf das Wohlbefinden der Kinder und damit ihrer Familien hat, sondern in vielen Fällen auch andere Bereiche (wie die kognitive und motorische Entwicklung, die Pflege, schöne Erlebnisse, etc.) erst ermöglicht.

Anfallssuppressive Dauertherapie

In der natürlichen Verlaufsstudie von 2014 zeigten sich unter Phenobarbital und Topiramamat die häufigsten Behandlungserfolge. Direkt danach befragt, benennen zahlreiche Eltern Phenobarbital als eines der Medikamente, von welchem ihre Kinder am meisten profitieren würden, wobei die Nebenwirkungen des Medikaments wie Schläfrigkeit/Sedierung bei ihren Kindern kaum zu beobachten seien. Phenobarbital ist eines der ersten, daher am besten bekannten anfallssuppressiven Medikamente. Es hat dämpfende und schlaffördernde Eigenschaften und eine lange Wirkdauer und muss sehr langsam ausgeschlichen werden, wenn es abgesetzt wird. Es beschleunigt den Leberstoffwechsel mit dem Effekt, dass viele andere Medikamente (z.B. Valproat oder Schilddrüsenhormone) beschleunigt abgebaut und in ihrer Wirkung abgeschwächt werden. Daher werden häufig zunächst viele Versuche mit „modernen“ Medikamenten unternommen. Aufgrund der zahlreichen Berichte von Eltern und den beiden natürlichen Verlaufsstudien profitieren an PCH 2 erkrankte Kinder aber häufig von der Einnahme von Phenobarbital, sodass ein frühzeitiger Versuch mit diesen Medikamenten in der antiepileptischen Therapie in Erwägung gezogen werden kann.

Tipps zum Ausprobieren

- Auf ausreichend Flüssigkeitszufuhr im Alltag achten
- Fieber frühzeitig und adäquat senken
 - Anfälle zeigen sich oft bei Infektionsbeginn und somit im Fieberanstieg. Aus diesem Grund lassen sie sich durch eine fiebersenkende Therapie häufig nicht verhindern. Dennoch ist es sinnvoll, das Fieber frühzeitig zu senken, um den Leidensdruck der Kinder im Allgemeinen zu vermindern.
- Bestmögliche Einstellung mit antiepileptischen Medikamenten anstreben. Hierbei sind Geduld und Durchhaltevermögen gefragt, da sich dies häufig langwierig gestaltet.
- Bei einem länger anhaltenden Anfall (länger als drei Minuten), ist es neben einer Medikamentengabe empfehlenswert, die Sauerstoffsättigung zu messen, wenn dies zur Verfügung steht. Liegt sie unter 90%, wird die Vorlage einer O₂-Maske empfohlen.

Daten der aktuellen Natural History Study

Bei 43 von 62 Kindern, bei denen Angaben zum Auftreten epileptischer Anfälle vorlagen, waren solche aufgetreten. Bei zehn von 62 Kindern waren keine epileptischen Anfälle aufgetreten, bei neun von 62 Kindern waren die Eltern sich unsicher, ob bereits epileptische Anfälle aufgetreten waren. Die epileptischen Anfälle traten durchschnittlich erstmals mit zwei Jahren auf. Bei der Mehrheit der von epileptischen Anfällen betroffenen Kinder waren diese fortbestehend, während bei fünf Kindern keine epileptischen Anfälle mehr auftraten. In drei Fällen wurde das Sistieren der Anfälle in Zusammenhang mit Medikamenten gebracht. Hiervon erhielten zwei Kinder eine Dauertherapie mit Levetiracetam, während ein Kind eine Kombinationstherapie aus Valproat und L-Dopa einnahm. In einem Fall waren ungewöhnlich starke Anfälle durch das Schmerzmittel Fentanyl ausgelöst worden.

Die epileptischen Anfälle traten meist wöchentlich auf. Bei der Mehrheit der Kinder mit epileptischen Anfällen war bereits ein EEG durchgeführt worden, im Durchschnitt erstmals im Alter von

vier Monaten. Erstmals auffällig war das EEG durchschnittlich im Alter von ca. 1,5 Jahren. Etwa zwei Drittel der Kinder hatten eine Epilepsie diagnostiziert bekommen, durchschnittlich im Alter von zwei Jahren und fünf Monaten. Ein Drittel der Kinder hatte bereits mindestens einen Status epilepticus erlitten. Im Durchschnitt waren die Kinder mit Status epilepticus in ihrem Leben bereits von 2,25 Status epilepticus betroffen und durchschnittlich bei rund einem Status epilepticus intensivmedizinisch behandelt worden. Die häufigste Anfallsform waren tonische Anfälle (29 Kinder), gefolgt von Zuckungen (27 Kinder), generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (24 Kinder) und Absencen-artige Anfälle (23 Kinder). Seltener traten Muskelzuckungen im Gesicht (18 Kinder), atonische Anfälle (zehn Kinder) und fokale Anfälle im Sinne isolierter Atemstillstände (mneun Kinder) auf. Mit zunehmendem Alter stieg die Wahrscheinlichkeit, eine Epilepsie zu entwickeln, d. h. es wurde eine Zunahme epileptischer Anfälle über das Alter festgestellt.

Etwas mehr als die Hälfte der Kinder hatte Anfälle bei Fieber, durchschnittlich erstmals ab einem Alter von rund 22 Monaten. Diese waren oft kompliziert, d.h. prolongiert oder mehrfach auftretend. 60% der Kinder mit epileptischen Anfällen hatten die ersten Anfälle bei Fieber.

Bei neun von 52 Kindern war der Verdacht auf eine sogenannte BNS-Epilepsie geäußert worden. Dabei handelt es sich um Anfälle, die sich durch blitzartige Muskelzuckungen oder Beugekrämpfe, bei denen sich die Hände vor der Brust kreuzen, auszeichnen. Diese Epilepsie wird nach ihrem Erstbeschreiber auch West-Syndrom genannt. Der Name „Blitz-Nick-Salaam“ rührt vom Kreuzen der Hände, was einem Gruß (Salaam) in manchen Kulturkreisen ähnelt. BNS-Anfälle treten meist in Serie und häufig nach dem Erwachen auf und gehen mit typischen EEG-Veränderungen einher, der sog. Hypsarrhythmie, einer kontinuierlichen, diffusen, irregulären epileptischen Entladung des Gehirns. Nur vier der Kinder mit Verdacht auf BNS-Anfälle wurden mit der gängigen Therapie von BNS-Anfällen, nämlich Glucocorticoiden behandelt, davon führten zwei Behandlungen zum Sistieren der Anfälle. Die Kinder, die nicht mit Glucocorticoiden behandelt wurden, wiesen mehrheitlich nicht die EEG-typischen Korrelate auf.

Abbildung 8 zeigt auf, welche Medikamente wie häufig eingesetzt wurden zur Suppression der Anfälle.

Anfallssuppressive Akuttherapie

Zur anfallssuppressive Akuttherapie (wird bei Anfällen, die länger als drei Minuten dauern, empfohlen, üblicherweise rektal, d.h. als Rektiole, oder bukkal, d.h. in die Wangentasche zu geben) wurde 26 Kindern Midazolam, 23 Kindern Diazepam und zehn Kindern Clonazepam verabreicht. Diazepam wurde in sechs Fällen wieder abgesetzt, Midazolam in fünf Fällen und Clonazepam in drei. In diesen Fällen wurde mehrheitlich aufgrund von Wirkungslosigkeit auf eines der anderen Notfallmedikamenten umgestellt. Hinweise auf schwere Nebenwirkungen fanden sich nicht.

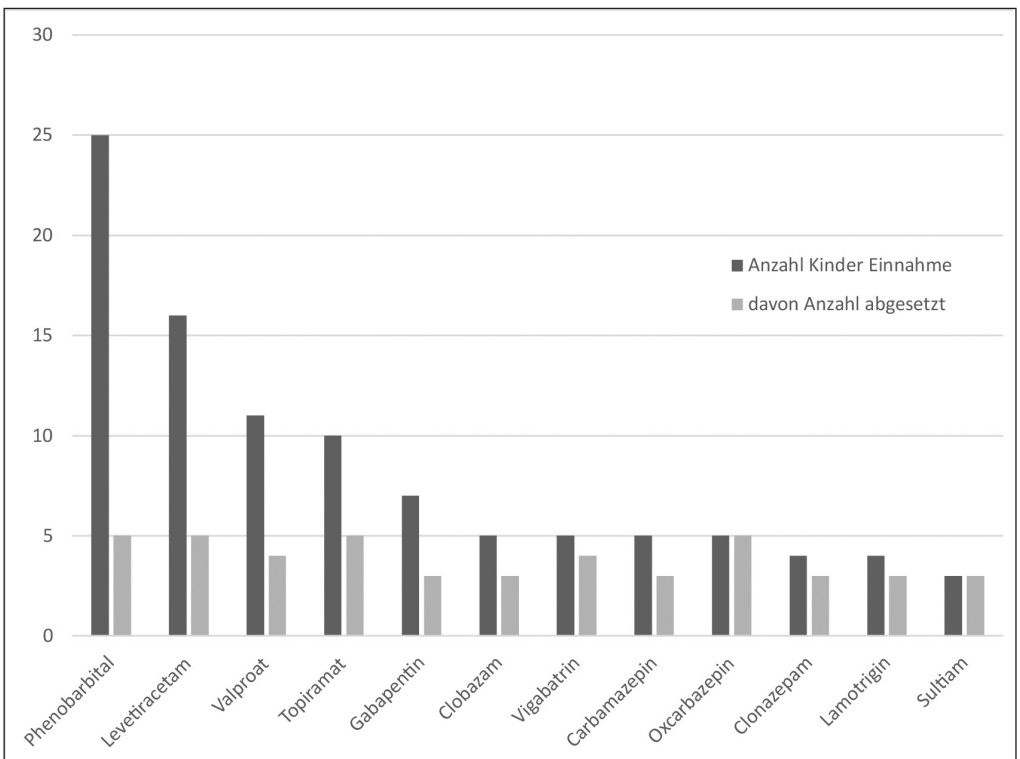


Abb. 8: Häufigkeit des Einsatzes von Medikamenten zur Suppression der Anfälle.

Tabelle der antiepileptischen Medikamente

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Phenobarbital (Luminal [®] , Luminaletten [®])	Darreichungsform	Tabletten, Injektionslösung	oral oder sondiert
	Indikationen	Sedativum, Anfallssuppressivum	Anfälle, Unruhe, Schlaf, Bewegungsstörung
	Dosierung		24 Angaben: durchschnittlich 5,62 mg/kg/d (1-14,16* mg/kg/d) in 1-3 ED
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Bewegungsstörung, kognitive Störungen, starke Beruhigung, Müdigkeit	starke Verschleimung, starke Müdigkeit, mangelnder Notwendigkeit, mangelnde Wirksamkeit
	Mono- und Kombinationstherapie		7x Monotherapie, 13x Kombinationstherapie, am häufigsten mit Levetiracetam
	CAVE!	komplexes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten und Beeinflussung der Spiegel dieser Medikamente u.a. andere Anfallssuppressiva, Absetzen nur durch sehr langsames Ausschleichen möglich	
Levetiracetam (Keppra [®])	Darreichungsform	Tabletten, Saft, Lösung, Infusionslösung, Granulat	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum	Anfälle, Unruhe
	Dosierung		16 Angaben: durchschnittlich 49,6 mg/kg/d (20-125* mg/kg/d) in 2-3 ED
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes, Schläfrigkeit, selten: Dyskinesie	Wirkungslosigkeit bzw. Wirkungsverlust, vermehrte Schläfrigkeit und verspannte und schiefe Körperhaltung
	Mono- und Kombinationstherapie		5x Monotherapie, 11x Kombitherapie, am häufigsten mit Phenobarbital

Tabelle der antiepileptischen Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Valproat, auch Valproinsäure (<i>Ergenyl</i> ®, <i>Orfiril</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Saft, Injektionslösung	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum, bipolare Störung	Anfälle
	Dosierung		8 Angaben: durchschnittlich 29,89 mg/kg/d (10,71–58,7 mg/kg/d*) in 2–3 ED
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	erhöhte Ammoniakwerte ggf. mit neurologischen Symptomen, Zittern, Übelkeit	Wirkungslosigkeit, starker Übelkeit
	Mono- und Kombinationstherapie		lediglich als Kombitherapie verabreicht, am häufigsten mit Carbamazepin
Topiramamat (<i>Topamax</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Kapseln	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum, Migräne	Anfälle
	Dosierung		aufgrund fehlerhafter Angaben keine Berechnung möglich
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Entzündung des Nasen-Rachenraumes, Depression, Gefühlsstörungen, Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Gewichtsabnahme, gelegentlich: Ruhelosigkeit	Wirkungslosigkeit bzw. Wirkungsverlust, Gewichtsverlust und nicht tolerierbaren Unruhephasen
	Mono- und Kombinationstherapie		lediglich als Kombitherapie verabreicht, am häufigsten mit Phenobarbital

Tabelle der antiepileptischen Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Gabapentin (<i>Neurontin</i> ®)	Darreichungsform	Kapseln, Filmtabletten, Lösung	oral oder sondiert
	Indikationen	Antiepileptikum, neurogene Schmerzen	Anfälle, Unruhe
	Dosierung		7 Angaben: durchschnittlich 40,76 mg/kg/d (13,1–60* mg/kg/d) in 2–3 ED
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Virusinfektionen, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie, Ermüdung, Fieber	mangelnde Wirksamkeit
	Mono- und Kombinationstherapie		1 x Monotherapie, 3 x Kombitherapie, am häufigsten in Kombination mit Phenobarbital
	CAVE!	Antazida vermindern die Aufnahme, Leberwerterhöhung in Kombination mit anderen Antiepileptika	-
Clobazam (<i>Frisium</i> ®, <i>Epaclob</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Suspension	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum, Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände,	Anfälle, Unruhe
	Dosierung		unzureichende Angaben zur Dosierung, Aufteilung in 2–3 ED
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Schläfrigkeit, Ermüdung bei Kindern häufig paradoxe Unruhe	bessere Wirksamkeit anderer Substanzen, Verschleimung und paradoxer Unruhe
	Mono- und Kombinationstherapie	i.d.R. nur in Kombination mit anderen Antiepileptika	1x als Zweifachtherapie, 1x als Vierfachtherapie

Tabelle der antiepileptischen Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Vigabatrin (Sabril®)	Darreichungsform	Tabletten, Granulat	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum	Anfälle
	Dosierung		unzureichende Angaben zur Dosierung, Aufteilung in 2-3 ED
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Aufgeregtheit, Agitiertheit, Schläfrigkeit, Gesichtsfeldeinschränkungen, Gelenkschmerzen	Wirkungslosigkeit, im Rahmen der Aufdosierung von Gabapentin, zunehmende Unruhe
	Mono- und Kombinationstherapie	i.d.R. nur in Kombination mit anderen Antiepileptika	1x in Kombination mit Clobazam verabreicht
Carbamazepin (Timonil®, Tegretal®)	Darreichungsform	Tabletten, Suspension	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum, Neuralgien, Neuropathie, Nicht-epileptische Anfälle, Alkoholentzugssyndrom, Bipolare Störung	Anfälle, Unruhe
	Dosierung		5 Angaben: durchschnittlich 26,13 mg/kg/d (12,82–40,9 mg/kg/d)* in 2–3 ED
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Blutbildveränderungen, Schläfrigkeit, Sedierung, Schwindel, Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Leberwerterhöhung, allergische Hautreaktionen, gelegentlich: Unruhe	schlechte Wirksamkeit, Unruhe
	Mono- und Kombinationstherapie		als Zweifach- oder Dreifachtherapie, immer u.a. in Kombination mit Valproat

Tabelle der antiepileptischen Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Oxcarbazepin (<i>Trileptal</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Suspension	oral oder sondiert
	Indikationen	Anfallssuppressivum	Anfälle
	Dosierung		unzureichende Angaben zur Dosierung, Aufteilung in 2-3 ED
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Doppelbilder, Übelkeit, Erbrechen, sehr selten: Angioödem	Wirkungslosigkeit, Schläfrigkeit und Gesichtsschwellung, vermehrter Speichelfluss, auf Anraten des Neurologens nach zehnjähriger Einnahme
	Mono- und Kombinationstherapie		da in allen Fällen das Medikament wieder abgesetzt worden war und nur die Kombinationen zum Zeitpunkt der Datenerhebung ausgewertet werden konnte, gab es hierzu keine Ergebnisse.

4.4 Fütterschwierigkeiten

Die Sicherstellung der ausreichenden Versorgung mit Flüssigkeit und Nahrung, sowie ggf. der oralen Einnahme von Medikamenten, ist in der Pflege von an PCH2 erkrankten Kindern ein zentraler Punkt.

Fütterschwierigkeiten zeigen sich bei nahezu allen an PCH2 erkrankten Kindern und sind schon früh beschrieben worden [15]. Sie beginnen meist bereits sehr früh, z. T. neonatal, und eine Verbesserung mit zunehmendem Alter wurde nur in einzelnen Fällen berichtet.

Fütterschwierigkeiten sind ein sehr weit gefasster Begriff. Insgesamt wird von einer abweichenden Füttersituation gesprochen, wenn die Dauer einer Mahlzeit 30 min überschreitet, sehr häufige Mahlzeiten nötig sind (häufiger als alle zwei Stunden) oder es beim Essen zu vermehrtem Verschlucken/ Husten kommt. Im Rahmen der PCH 2

zeigen sich v. a. Schwierigkeiten mit der Mundmotorik (z.B. Schließen des Mundes um den Löffel / Sauger) und dem Schlucken, sodass ein Teil der Nahrung wieder aus dem Mund herausfließt. Hinzu kommen Verschlucken mit Husten und Würgen, allgemeine Unruhe und die Bewegungsstörung, welche den Vorgang der Nahrungsaufnahme erschweren. Das Verschlucken kann in schweren Fällen zu einer Aspiration führen, also dem Eindringen von Nahrung oder Flüssigkeiten in die Atemwege. Ist es nicht möglich diese durch einen ausreichenden Hustenreiz wieder auszuhusten, kann es zu einer Entzündung der Lunge (Pneumonie) kommen.

Viele Eltern berichten, dass es ihren Kindern lediglich möglich ist, fein pürierte, breiige Nahrung zu sich zu nehmen. Auch wurde berichtet, dass sich die Kinder mit dem Schlucken angedickter Nahrung / Flüssigkeiten leichter tun als mit beispielsweise flüssigeren Breien oder puren Flüssigkeiten.

Schon in der früheren Studie waren $\frac{2}{3}$ der Patientinnen und Patienten mit PEG versorgt, und die Eltern berichteten von einer Entspannung der Essenssituation durch die Anlage einer PEG-Sonde. Eine PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie)-Sonde ist ein endoskopisch angelegter künstlicher Zugang von außen durch die Bauchdecke in den Magen und dient der künstlichen Ernährung. Hierdurch kann eine kontinuierliche und ausreichende Flüssigkeits- und Nährstoffzufuhr (und ggf. Medikamenteneinnahme) gewährleistet werden, sie kann aber auch nur bei Bedarf benutzt und das Kind ansonsten weiterhin oral ernährt werden. Die Risiken des operativen Eingriffs einer PEG Anlage müssen natürlich in jedem einzelnen Fall von Eltern, Ärztinnen und Ärzten individuell abgewogen werden.

Eine weitere Möglichkeit der Sondenernährung ist eine Nasen-Magen-Sonde (= nasogastrale Sonde), die vor allem als vorübergehende Maßnahme im Säuglingsalter eingesetzt wird. Eine nasogastrale Sonde wird von den Kindern meist eher schlecht toleriert und ist in den meisten Fällen keine Dauerlösung.

Tipps zum Ausprobieren

- Routinen vor den Mahlzeiten einführen, um die Kinder auf die bevorstehende Nahrungsaufnahme vorzubereiten (Tischspruch oder -lied, Löffel und Essen zeigen und erklären, o.ä.).
- Trotz o.g. Schwierigkeiten versuchen, eine möglichst unverkrampfte und entspannte Essenssituation zu schaffen und sich dem Essenstempo der Kinder anzupassen.
- Gutes Fixieren/Festhalten der Kinder beim Essen, um die Probleme durch die unkoordinierten Bewegungen beim Vorgang des Fütterns zu minimieren.
- Regelmäßige (ggf. kleinere und häufigere) Mahlzeiten
- andgedickte Flüssigkeiten statt purer Flüssigkeiten
- fein pürierte Kost
- Verzicht auf stark säurehaltige Lebensmittel (siehe Reflux)
- spezielle Becher mit weichem Rand
- ggf. Logopädie zur Verbesserung der Mundmotorik und des Schluckvorganges
- Nasenmagensonde oder PEG-Sonde
- Auch bei liegender Sonde Vorbereitung des Kindes auf die Nahrungsaufnahme durch Rituale und Geruch von Nahrung
- Über eine PEG kann nicht nur Sondenkost, sondern auch fein pürierte Familienkost verabreicht werden.

Daten der aktuellen Natural History Study

Fütterschwierigkeiten traten bei 52 von 53 Kindern innerhalb der ersten Lebensmonate auf. Lediglich ein Kind im Alter von drei Jahren zeigte keine Fütterschwierigkeiten. In vier Fällen verbesserte sich die Füttersituation innerhalb der ersten zwei Lebensjahre jedoch auch wieder deutlich. Insgesamt berichteten alle Eltern von einer Verbesserung der Fütterschwierigkeiten durch gezieltes Training und eine Abhängigkeit der Problematik von der jeweiligen Tagesform des Kindes. Fütterschwierigkeiten blieben jedoch prinzipiell ein Problem bei allen Kindern.

4.5 Gastroösophagealer Reflux und Erbrechen

Reflux kommt von dem lateinischen Wort refluxus und bedeutet Rückfluss. Von einem gastroösophagealen Reflux spricht man, wenn (saurer) Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt. Hierzu kommt es, wenn der Schließmuskel zwischen der Speiseröhre und dem Magen nicht richtig funktioniert. Das Zurückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre führt zu Beschwerden wie Sodbrennen, Schmerzen im Oberbauch und Brustbereich und saurem Aufstoßen, teils auch Erbrechen. Verstärkt wird der Reflux durch den Verzehr von Speisen, durch die vermehrt Magensäure produziert wird, wie sehr stark gewürzte oder fettreiche Speisen. Zusätzlich verstärken flaches Liegen oder hoher Druck im Bauchraum den Reflux auf physikalische Weise. Fließt über einen längeren Zeitraum saurer Mageninhalt in die Speiseröhre zurück, so kann dieser die Speiseröhre reizen und zu einer schmerzhaften Entzündung der Schleimhaut der Speiseröhre führen (Refluxösophagitis).

Diagnostik: Bei Vorliegen der typischen Symptome kann die Erkrankung durch eine Magenspiegelung oder eine Messung des pH-Wertes der Speiseröhre und des Magens gesichert werden.

Therapie: Hausmittel wie aufrechte Position nach dem Essen, und Verzicht auf Speisen, welche die Säureproduktion des Magens zusätzlich anregen.

Medikamentöse Therapie durch „Säureblocker“ (Protonenpumpenhemmer) [16–18]. Dies sind Medikamente, welche die Säureproduktion im Magen reduzieren (wie beispielsweise Omeprazol oder Pantoprazol). Hierdurch kann den betroffenen Kindern meist schnell und effektiv geholfen werden, wobei zu beachten ist, dass beeinträchtigte Kinder mit PCH2 zumeist eine erhöhte Dosis benötigen [19]. Bewährt hat sich eine Dosierung von zwei bis vier mg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf mehrere Gaben.

Operativ kann der Reflux durch eine Fundoplicatio nach Nissen verringert werden. Hierbei wird aus dem oberen Magenbereich eine Art Manschette gebildet, welche um das untere Ende der Speiseröhre gelegt wird, um den Übergang zwischen Speiseröhre und Magen besser abzuschließen.

Kinder mit PCH2 leiden häufig an vermehrtem Erbrechen und gastroösophagealem Reflux. Laut vieler Eltern führt dies aufgrund des starken Unwohlseins und der Schmerzen der Kinder zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität. PCH2-Kinder können ihre Beschwerden nicht direkt äußern. Refluxsymptome erkennen die Eltern häufig an starker Unruhe und Überstrecken, Schreien beim Aufstoßen, saurem Geruch beim Aufstoßen, offensichtlichen Schmerzen der Kinder, welche nicht auf die gängigen Schmerzmittel ansprechen. Da sich die Symptome (und Folgeerkrankungen) eines gastroösophagealen Refluxes mit den oben genannten Medikamenten häufig relativ gut therapieren lassen und den Kindern auf diese Weise Schmerzen erspart werden können, sollten Eltern und Ärzte von an PCH2 erkrankten Kindern frühzeitig an diese Erkrankung denken und diese ggf. behandeln. Hierbei sollten einige Besonderheiten in der Dosierung berücksichtigt werden (siehe Tipps und Literatur). Viele Eltern bezeichnen Omeprazol oder andere Protonenpumpenhemmer als das Schlüsselmedikament in der Behandlung leidvoller Symptome der PCH2.

Tipps zum Ausprobieren

- Speisen, welche die Magensäureproduktion verstärkt anregen, meiden (stark gewürztes Essen, sehr heißes oder kaltes Essen, fettige Speisen)
- Nach dem Essen min. 30 min aufrecht sitzen
- Bei Kindern mit PEG: Entlüften des Magens über die Sonde
- Frühzeitig an gastroösophagealen Reflux bei unklaren Beschwerden des Kindes denken und ggf. eine medikamentöse Therapie anbahnen (auf ausreichend hohe Dosierung und Dosisanpassungen im Wachstumsverlauf achten!). Bewährt hat sich eine medikamentöse Therapie mit Protonenpumpenhemmern in deutlich erhöhter Dosis (zwei bis vier mg/kg Körpergewicht, ggf. auch bis fünf mg/kg KG/d)

Daten der aktuellen Natural History Study

Reflux und Erbrechen wurden gesondert abgefragt. Reflux wurde eher als passives „Aufsteigen“ von Mageninhalt in die Speiseröhre betrachtet, während Erbrechen als kraftvolles Auswerfen von Mageninhalt definiert war.

Einen symptomatischen Reflux zeigten 48 von 53 Kindern, dieser begann laut Aussage der Eltern im Mittel im Alter von einem Jahr. Die formale Diagnose „gastroösophagealer Reflux“ erhielten 25 dieser 48 Kinder. Alle Kinder, die in der Studie laut Aussage der Eltern keinen Reflux zeigten, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung jünger als zwei Jahre. In sieben Fällen zeigten die Kinder im Verlauf keinen Reflux mehr; dies brachten die Eltern in fünf Fällen mit einer Fundoplicatio in Zusammenhang. 43 Kinder wurden mit einem Protonenpumpenhemmer (zumeist Omeprazol) behandelt. Im Durchschnitt erhielten die Kinder eine Dosierung von 3,1 mg/kg Körpergewicht aufgeteilt in drei Dosen täglich. 34 Eltern gaben an, dass der Protonenpumpenhemmer für sie eines der Schlüsselmedikamente für ihre Kinder sei und es zu einer deutlichen Verbesserung von Symptomen wie Schreien, Reflux, Unruhe und Erbrechen geführt habe.

Von vermehrtem Erbrechen waren 39 von 53 Kinder betroffen, dies trat seltener auf als der Reflux und ging bei einem Drittel der betroffenen Kinder wieder zurück. Insgesamt konnte eine Abnahme des Erbrechens über das Alter festgestellt werden.

Weitere Medikamente, die in seltenen Fällen gegen Reflux und Erbrechen eingesetzt wurden, waren sogenannte Antiemetika wie Domperidon (*Motilium*[®]) und Ondansetron sowie Antihistaminika wie beispielsweise Dimenhydrinat (*Vomex*[®]).

4.6 Weitere Magen-Darm-Symptome

Neben Reflux und Erbrechen weisen Kinder mit PCH2 weitere Symptome des Magen-Darm-Traktes auf [20], die einerseits als Teil des Krankheitsbildes verstanden werden können, andererseits aber auch Hinweise auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Infekte sein können. Im Folgenden wird auf diese Symptome eingegangen.

4.6.1 Verstopfung

Von Verstopfung (medizinischer Fachbegriff: Obstipation) spricht man, wenn die spontane Stuhlentleerung zu selten stattfindet oder stark erschwert ist. Dies geht meist mit einem harten Stuhlgang

und Schmerzen bei der Entleerung einher, hinzu kommen Bauchschmerzen und Blähungen.

Verstopfungen sind bei Kindern mit PCH2 ein häufiges Problem. Gründe hierfür können in der mangelnden Bewegung, der zu geringen Flüssigkeitszufuhr, ballaststoffarmen Ernährung, Einnahme von Medikamenten aber auch in bisher nicht bekannten medizinischen Ursachen liegen. Die Aufrechterhaltung der regelmäßigen Darmtätigkeit stellt eine Herausforderung in der Pflege an PCH2 erkrankter Kinder dar und wirkt sich unmittelbar auf ihr Wohlbefinden aus, da sie unter den oben genannten Beschwerden meist stark leiden. Häufig ist hierzu ein regelmäßiges medikamentöses Abführen notwendig.

Therapie

Zur Therapie stehen neben Hausmitteln wie der ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und Ernährung mit stuhlauflockernden Nahrungsmitteln sowohl orale als auch rektale Laxantien (Abführmittel) zur Verfügung. Zu den oralen Laxantien zählt beispielsweise Macrogol (*Movicol*[®], *Laxbene*[®], *Kinderlax*[®]), welches zum Weichhalten des Stuhlganges beiträgt. Rektale Laxantien sind Klistiere wie *Microklist*[®] oder *Microlax*[®] oder Zäpfchen wie *Lecicarbon*[®].

Einige Eltern berichten, dass ihre Kinder aufgrund des Unwohlseins und der mit der Verstopfung einhergehenden Schmerzen auch teilweise Schmerz- oder Beruhigungsmittel benötigen.

Auch wenn Verstopfungen bei Kindern mit PCH2 häufig vorkommen, sollte stets abgeklärt werden, ob ihnen eine anatomische oder anderweitige kausal behandelbare Ursache zugrunde liegt.

Tipps zum Ausprobieren

- Auf ausreichend Flüssigkeitszufuhr und ballaststoffreiche Ernährung achten (z.B. bei Sondennahrung auf den Zusatz „fibre“ achten)
- Stopfende Nahrungsmittel wie Banane, Karotte meiden
- Stuhlauflockernde Nahrungsmittel sind: Birne, Pflaumen, Apfelmus, Molke

- Stuhl möglichst weich halten durch Macrogol
- Sanfte Bauchmassagen
- Ggf. regelmäßiges medikamentöses Abführen in Rücksprache mit der Kinderärztin oder dem Kinderarzt

Daten der aktuellen Natural History Study

Eine Obstipation trat in 31 von 53 Fällen ab einem mittleren Alter von zwei Jahren auf. Lediglich in vier Fällen verschwand die Obstipation im Laufe der Zeit wieder. Insgesamt konnte aber eine Zunahme von Verstopfung mit zunehmendem Alter festgestellt werden. In einer Mehrzahl der Fälle gaben die befragten Eltern an, dass sich die Obstipation durch Medikamente teilweise oder gut behandeln lasse. 22 Kinder erhielten mindestens ein orales Laxans. Das hierfür am häufigsten eingesetzte Medikament war Macrogol, welches zumeist als Dauermedikation verabreicht wurde. 28 Kinder erhielten mindestens ein rektales Laxans. Hier wurde in den meisten Fällen *Microklist®/ Microlax®* oder *Lecicarbon®* verwendet (jeweils in zwölf Fällen), außerdem wurde in acht Fällen Glycerol gegeben. Jeweils zumeist als Bedarfsmedikation. Außerdem benötigten die meisten Kinder Unterstützung beim Absetzen des Stuhls in Form von rektaler Stimulation.

4.6.2 Luft im Bauch

Bei vielen Kindern mit PCH2 tritt immer wieder eine starke Verblüfung des Bauches (Meteorismus) auf. Hierunter wurden sowohl ein geblähter Bauch als auch Luft im Magen verstanden. Als Ursachen werden am ehesten ein unkoordinierter Schluckakt sowie eine unkoordinierte Defäkation vermutet.

Der Fragebogen zur Studie 2023 wurde in einer Vorstudie mit einem Teil betroffener Eltern evaluiert. Hierbei brachte eine Mutter die Problematik übermäßiger Luft im Bauch zur Sprache, sodass diese als Teil des gastrointestinalen Symptomenkomplexes mit aufgenommen wurde. Tatsächlich gab ein Großteil der Eltern an, ihre Kinder litten unter übermäßiger Luft im Bauch und reagierten außerdem extrem sensibel auf diese (Schmerzen, Unruhe).

Bei (Neu-)Auftreten von Luft im Bauch sowie Bauchschmerzen und insbesondere auch Durchfall sollte auch bei Kindern mit PCH2 an eine Nahrungsmittelunverträglichkeit z.B. Laktoseintoleranz gedacht werden und ggf. eine Diagnostik durchgeführt oder in Absprache mit der betreuenden Ärztin oder dem betreuenden Arzt auf gewisse Nahrungsmittel verzichtet werden.

Daten der aktuellen Natural History Study

46 von 53 Kindern litten an übermäßiger Luft im Bauch, diese trat im Durchschnitt erstmals im Alter von fünf Monaten auf (frühestens direkt nach Geburt, spätestens mit vier Jahren). Bei zwei der davon betroffenen Kinder war die übermäßige Luft im Bauch im Verlauf nicht mehr zu beobachten. Die von übermäßiger Luft betroffenen Kinder litten meist täglich daran. Ursachen für übermäßige Luft im Bauch waren in absteigender Reihenfolge Luftschlucken (bei Nahrungsaufnahme), verminderter Abgang von Luft durch beispielsweise Aufstoßen oder Pupsen, unklare Ursache und schlechte Verträglichkeit von Nahrung. Weitere Informationen zu Unverträglichkeiten sind in 3.2 Ernährung zu finden. Folgen der übermäßigen Luft im Bauch waren Bewegungsunruhe, Blähungen, krampfartige Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, vermehrter Reflux und Erbrechen. Die Mehrheit der von übermäßiger Luft im Bauch betroffenen Kinder reagierte extrem sensibel auf diese. Medikamente konnten mehrheitlich kaum Abhilfe schaffen. Am häufigsten wurden Entschäumer wie Dimeticon (*SAB SIMPLEX*[®]) und Simeticon (*Espumisan*[®]) verabreicht. Auch *Carum carvi*[®] wurde in drei Fällen als Bedarfsmedikation verwendet. Bei *Carum carvi* ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nicht um reine Kümmelzäpfchen handelt, sondern dass sie auch in geringer Menge auch Nikotin und Atropin enthalten und somit im Neugeborenenalter nicht angewendet werden sollten.

4.6.3 Bauchschmerzen

Episodisch auftretende, krampfartige Bauchschmerzen werden bei Kindern mit PCH2 häufig beobachtet. Diese Bauchschmerzepisoden können „wie aus heiterem Himmel“ plötzlich auftreten. Die betroffenen Kinder weinen und schreien dann vor Schmerzen und zeigen eine starke Unruhe, die sich kaum beeinflussen lässt. Oft sind

die Episoden begleitet von lauten Peristaltikgeräuschen, d.h. man hört die Darmgeräusche laut.

Daten der aktuellen Natural History Study

Krampfartige/ episodische Bauchschmerzen traten bei 39 von 53 Kindern auf, erstmals im mittleren Alter von einem Jahr. Nur bei wenigen Kindern kamen diese Beschwerden im Laufe des Lebens nicht mehr vor. Meist traten sie in etwa wöchentlichen Abständen auf. Medikamentös zu behandeln waren sie kaum bis teilweise. Am häufigsten wurden Butylscopolamin (*Buscopan*[®]) sowie Ibuprofen und Metamizol (*Novalgine*[®]) bei Bedarf verabreicht.

4.7 Infektanfälligkeit

Oft hat man als Eltern das Gefühl, dass die eigenen Kinder ständig krank sind. Dabei sind häufige Infektionskrankheiten im (Klein-) Kindesalter ganz normal. Das Immunsystem muss erst noch lernen, sich mit den unterschiedlichen Krankheitserregern auseinanderzusetzen. Auch bei gesunden Kindern sind vier bis zehn Atemwegsinfektionen pro Jahr für Kinder unter zwei Jahren als normal anzusehen - und sogar bis zu 13 Infektionen pro Jahr, wenn die Kinder bereits Gemeinschaftseinrichtungen besuchen. Hinzu kommen ein bis vier Magen-Darm-Infekte pro Jahr. Für ältere Kinder gelten vier bis acht Atemwegsinfektionen und ein bis zwei Magen-Darm-Infekte pro Jahr noch als normal [26].

Warnzeichen für ein gestörtes Immunsystem sind häufigere Infekte als die oben aufgeführten, Häufung von schweren Verläufen (Lungenentzündung, Nasennebenhöhlenentzündungen, Ohrinfektionen) oder Häufung schwerwiegender Infektionen (Blutvergiftung, Hirnhautentzündung). Auch die häufige Notwendigkeit der Anwendung eines oralen Antibiotikums über eine Dauer über zwei oder mehr Monate bzw. die Notwendigkeit von intravenöser Antibiotikatherapie können auf ein gestörtes Immunsystem hinweisen.

In der früheren Studie gaben die Eltern für die Hälfte der Kinder mit PCH2 häufige Infekte an (an der Obergrenze, d.h. zehn pro Jahr, im Sinne der o.g. Definition). Und Infekte scheinen häufiger einen

schweren Verlauf zu nehmen. Hier sei insbesondere auf die Atemwegsinfekte hingewiesen, welche sich häufig zu Lungenentzündungen entwickeln und dann eine Antibiotikatherapie notwendig machen.

Tipps zum Ausprobieren

- Ggf. prophylaktisches Inhalieren mit Feuchtinhalationsgeräten (z.B. *pariboy*®)
- In Rücksprache mit der behandelnden Kinderärztin/ dem behandelnden Kinderarzt neben den Standardimpfungen regelmäßige Impfungen gegen Grippe und Covid-19 erwägen

Daten der aktuellen Natural History Study

Bei etwas mehr als der Hälfte der Kinder mit PCH2 war bereits eine Lungenentzündung aufgetreten. Als Ursache für eine Lungenentzündung bestanden entweder eine Infektion oder es gelangte durch die Schluckstörung Nahrung oder Speichel in die Atemwege. Einige Eltern führten die Lungenentzündung auf die vermehrte Verschleimung ihrer Kinder im Vergleich zu gesunden Kindern zurück. Die Lungenentzündungen mussten häufig antibiotisch therapiert werden, zum Teil musste die Behandlung im Krankenhaus erfolgen. Die Mehrheit der von Lungenentzündung betroffenen Kinder hatte seltener als einmal jährlich eine Lungenentzündung. Einige Kinder hatten lediglich einmal in ihrem bisherigen Leben eine Lungenentzündung.

Medikamente, die mehr als zwei Mal zum Einsatz bei Atemproblemen angegeben wurden, sind in Abb. 9 zu finden.

Bei Salbutamol (*Sultanol*®) und Ipratropiumbromid (*Atrovent*®) handelt es sich um Medikamente, die inhaliert werden und die Atemwege weit stellen, sodass die Atmung leichter fällt. Budesonid (*Pulmicort*®), Fluticason (*Flutide*®) und Prednisolon (*Klismacort*®) sind mit Cortisol verwandte Substanzen. Sie werden meist ebenfalls inhaliert und bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie Asthma eingesetzt. Es gibt auch Präparate zur rektalen Verabreichung. Xylometazolin (*Otriven*®) wird in der Regel als Nasenspray verabreicht

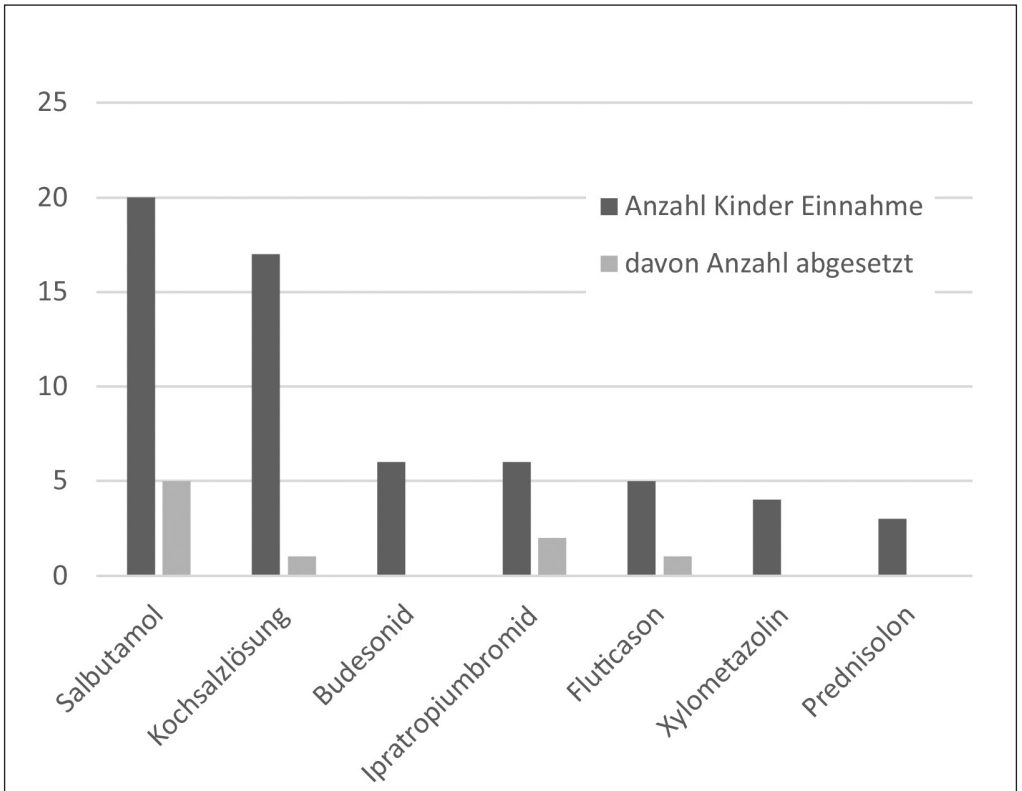


Abb. 9: Gegen Probleme der Atmung eingesetzte Medikamente

und führt zum Anschwellen der Schleimhäute. Bei abschwellenden Nasentropfen/ Nasenspray sollte insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern auf eine möglichst niedrige Dosierung zurückgegriffen werden, da als Nebenwirkung gerade im Säuglingsalter Atemaussetzer auftreten können.

Salbutamol wurde mehrheitlich als Bedarfsmedikation verwendet, es wurde per Inhalation gegeben, z.B. über einen Vernebler. In zwei Fällen wurde Salbutamol nicht mehr verabreicht, da es zu vermehrter Unruhe führte und in einem Fall, da die Eltern gelesen hatten, die Einnahme könne zu vermehrten Anfällen führen. Kochsalzlösung wurde zur Infektprophylaxe verwendet, sowohl 0,9%ige als auch 3%ige Kochsalzlösung wurden eingesetzt. Eine Familie

wies darauf hin, es vormittags anzuwenden, damit das Kind über den Tag statt nachts abhusten kann. Budesonid wurde sowohl als Dauermedikation als auch bedarfsweise bei Infekten der Atemwege oder starker Verschleimung verabreicht. Ipratropiumbromid wurde ebenfalls sowohl als Dauermedikation als auch bedarfsweise bei Infekten der Atemwege oder starker Verschleimung verabreicht. Es wurde in einem Fall abgesetzt, da es zu Unruhe führte. Xylometazolin wurde, wie empfohlen, lediglich bei Bedarf zur Verbesserung der Nasenatmung verwendet. Auch Prednisolon wurde nur bedarfsweise bei Atemwegsinfektionen gegeben.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Problemen der Atmung sind Inhalation (meist täglich durchgeführt), physikalische Therapie wie z.B. eine Schüttelweste, Absaugen, Sauerstoff (nur bei niedriger Sauerstoffsättigung im Blut), eine Heimbeatmung im Schlaf und ein Cough assist. Auch eine Tracheostomaanlage kann bei Problemen mit den Atemwegen erfolgen, war aber nur bei wenigen Kindern notwendig.

29 von 65 Kindern wiesen laut Angaben der Eltern eine erhöhte Infektanfälligkeit auf. Die durchschnittliche Anzahl von Infekten pro Jahr betrug allerdings lediglich 4,4, wobei einzelne Kinder auch mehr als acht Infekte pro Jahr aufwiesen. Die durchschnittliche Anzahl an Antibiotikagaben pro Jahr lag 1,8. Formal lag damit keine erhöhte Infektanfälligkeit vor. Wobei jedoch auch weiterhin die Hälfte der Eltern angaben, dass ihre Kinder häufiger unter Infekten litten.

4.8 Schlafstörungen

Probleme mit dem Schlafen allgemein kommen bei (Klein-)Kindern sehr häufig vor. Im ersten Lebensjahr gilt dies als normal, da sich der Schlaf-Wach-Rhythmus erst noch entwickeln muss und insbesondere das nächtliche Erwachen auch für die Nahrungsaufnahme wichtig ist. Während Kleinkinder dann eher Probleme mit dem Durchschlafen haben, zeigen sich ab dem Alter von drei bis vier Jahren hauptsächlich Probleme beim Einschlafen. Auch Kinder, die bereits einen stabilen Schlafrhythmus entwickelt haben, zeigen im Verlauf phasenweise Schlafprobleme, die auf akute Erkrankungen,

Entwicklungsschritte oder emotionale Belastungen hindeuten können.

Hiervon sind die Schlafstörungen abzugrenzen, die sich insbesondere durch ihre Regelmäßigkeit, ihre Häufigkeit und ihre Belastung für das entsprechende Kind von den „normalen“ Schlafproblemen unterscheiden.

Man unterscheidet zwischen der Ein-/Durchschlafstörung, der Aufwachstörung (z.B. Nachtschreck) und der Schläfrigkeit/Tagesmüdigkeit. Bei Kindern mit körperlichen oder geistigen Behinderungen sind Schlafstörungen keine Seltenheit. Auch bei der PCH2 kommen sie regelmäßig vor. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Ein- und Durchschlafstörungen. Im ersten Lebensjahr kann man per Definition noch nicht von einer Schlafstörung sprechen. Ab dem zweiten Lebensjahr liegt eine Einschlafstörung vor, wenn das Einschlafen nur mit aufwändiger Hilfe durch die Eltern/Betreuungspersonen möglich ist und es über einen Monat lang mindestens fünfmal pro Woche über 30 Minuten dauert. Von einer Durchschlafstörung wird gesprochen, wenn es über mindestens einen Monat in mindestens fünf Nächten pro Woche zum Erwachen des Kindes kommt und es nicht innerhalb von 30 Minuten und nur mit Hilfe wieder in den Schlaf findet.

Bei Kindern mit (geistigen) Behinderungen kommen neben den bekannten Ursachen für eine Schlafstörung (Störungen der zirkadianen Rhythmik, unregelmäßiger Tagesablauf, emotionale Belastungen) noch weitere Schwierigkeiten hinzu.

So spielen bei Kindern mit PCH2 zusätzlich eine große Rolle die ohnehin vermehrte Unruhe, Schmerzen (beispielsweise durch Reflux, o.ä.), Atemprobleme oder auch die Unfähigkeit, die Lageposition während des Schlafes selbständig zu verändern. Mittels Schlafrou-tinen und gegebenenfalls auch Beruhigungsmedikamenten kann versucht werden, die Schlafprobleme in den Griff zu bekommen, da sie sowohl für die Kinder als auch die Familien sehr belastend sind. Allerdings gibt es hierbei kein Patentrezept. Viele Familien berichten von Erfolgen einer Bedarfsmedikation mit Chloralhydrat. Wenn die Bedarfsmedikation häufig notwendig ist, sollte gemeinsam mit der behandelnden Ärztin/ dem behandelnden Arzt über eine Dau-

ermedikation nachgedacht werden. Diese kann beispielsweise aus Chloralhydrat oder Diazepam bestehen, muss aber in jedem Fall individuell besprochen und ausprobiert werden.

Tipps zum Ausprobieren

- Schlafroutine einführen (Zimmer abdunkeln, Geschichte vorlesen oder Lied singen)
- Kinder bei vorhandenen Atemproblemen optimal unterstützen (Beatmung, Inhalation, Monitorüberwachung der Atmung im Schlaf)
- Ggf. Lageposition im Laufe der Nacht anpassen
- Schlafmangel wirkt sich stark auf die Gesundheit und Psyche der betreuenden Personen aus, daher wenn möglich Hilfe in Anspruch nehmen und sich abwechseln
- In Absprache mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten individuelle Dauer- und Bedarfsmedikation für starke Unruhe und Schlafstörung festlegen

Daten der aktuellen Natural History Study

Schlafstörungen traten bei fast allen Kindern auf (61 von 65) im Mittel ab einem Alter von sechs Monaten. Lediglich in fünf Fällen sistierten sie in einem mittleren Alter von 8,5 Jahren wieder. Die Schlafstörungen traten bei den meisten Kindern täglich auf. Hierbei zeigten die meisten Kinder (50) sowohl Einschlaf- als auch Durchschlafstörungen, sechs Kindern nur Durchschlafstörungen und vier Kinder nur Einschlafstörungen. Bei 35 Kindern gaben die Eltern an, dass ihre Kinder sich durch Bewegungsstörungen nachts selbst aufwecken. Insgesamt konnte kein wesentlicher Unterschied der Schlafstörungen in den verschiedenen Altersgruppen festgestellt werden.

Die am häufigsten gegen Schlafstörungen verabreichten Medikamente waren Melatonin, Chloralhydrat und Levomepromazin. Von drei Kindern, die Gabapentin erhielten, gab eine Familie an, dass es sich hierbei um ein fantastisches Medikament handle, da das Kind damit durchschlafe.

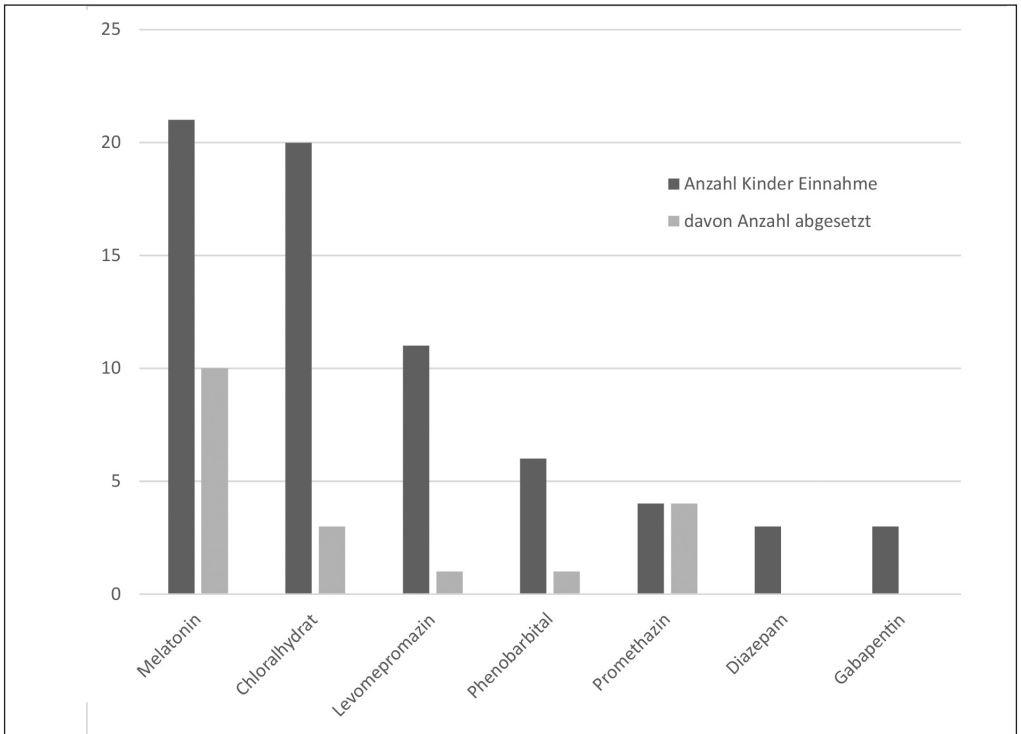


Abb. 10: Gegen Schlafstörungen eingesetzte Medikamente

Medikamente, die mehr als zwei Mal zum Einsatz gegen Schlafstörungen angegeben wurden, sind in Abb. 10 zu finden.

4.9 Temperaturregulationsstörung

Die normale Körpertemperatur eines Kindes hängt von mehreren Faktoren ab (Alter, Messmethode, Tageszeit, Aktivitätszustand, etc.). Im Mittel beträgt die rektale gemessene Normaltemperatur zwischen 36,6 und 37,4°C. Ab 37,5°C spricht man von erhöhter Temperatur, zwischen 38,1°C und 38,5°C von leichtem und ab 38,6°C von Fieber. Ab wann ein subjektives Krankheitsgefühl bzw. Unwohlsein einsetzt, ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich.

Tabelle der gegen Schlafstörungen eingesetzten Medikamente

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Melatonin (<i>Slenyto</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten	oral oder sondiert
	Indikationen	Schlafstörungen	Schlafstörungen
	Dosierung		11 Angaben: durchschnittlich 5 mg/d (2–10 mg/d) in 1–2 ED
	Nebenwirkungen / Gründe die zum Absetzen führten	Somnolenz, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Aggressivität und morgendliche Müdigkeit	mehrheitlich unzureichende Wirkung
Chloralhydrat (Rezepturarzneimittel - kein Fertigarzneimittel für Kinder zugelassen)	Darreichungsform	wässrige orale Lösung (100 mg/ml), rektale ölige Lösung (200 mg/ml)	oral, sondiert oder rektal
	Indikationen	Schlafstörungen, zur Beruhigung bei Erregungszuständen	Schlafstörungen, Bewegungsstörung, Unruhe, Obstipation
	Dosierung		5 Angaben: durchschnittlich 30,9 mg/kg/d (14,3–66,7 mg/kg/d) in 1–3 ED
	Nebenwirkungen / Gründe die zum Absetzen führten	Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, paradoxe Reaktionen (gesteigerte Aktivität), milde Atemdepression, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Schwindel	ekliger Geschmack, wegen atemdepressiver Wirkung, Wirkungslosigkeit
Levomepromazin (<i>Neurocil</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Tropfen, Injektionslösung	oral oder sondiert
	Indikationen	Unruhe- und Erregungszustände, schwere und chronische Schmerzen	Schlafstörungen, Unruhe
	Dosierung		8 Angaben: durchschnittlich 2 mg/kg/d (0,2–10,5 mg/kg/d) in 1–2 ED

Tabelle der gegen Schlafstörungen eingesetzten Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Levomopromazin (<i>Neurocil</i> ®) Fortsetzung	Nebenwirkungen / Gründe die zum Absetzen führten	Gewichtszunahme, Müdigkeit, Bewegungsstörungen, gelegentlich Krampfanfälle, Störungen am Auge, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufregulationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Magen-Darm-Probleme, Probleme beim Wasserlassen	schlechte Wirksamkeit und Zunahme epileptischer Anfälle
Phenobarbital	siehe 4.3 Epilepsie		
Promethazin	siehe 4.11 Unruhe		
Diazepam	siehe 4.11 Unruhe		
Gabapentin	siehe 4.3 Epilepsie		

Eine Temperaturregulationsstörung im Sinne einer Hypothermie (zu niedrige Körpertemperatur) bzw. einer Hyperthermie (zu hohe Körpertemperatur) wurde bei Kindern mit PCH2 mehrfach beobachtet. Hierbei wird zumeist beschrieben, dass der zu hohen bzw. zu niedrigen (meist zu hohen) Körpertemperatur keine erkennbare infektiöse Ursache zugrunde liegt. Dies spricht dafür, dass bei Kindern mit PCH2 eine sogenannte „zentrale“ Temperaturregulationsstörung vorliegen kann, bei der die im Hypothalamus vermittelte Sollwerteneinstellung der Körpertemperatur unzureichend funktioniert.

Zusätzlich zeigen viele Kinder mit PCH2 bei Infekten einen raschen Fieberanstieg, welcher mit starker Unruhe und Schreien der Kinder einhergeht, wobei diese Unruhe teils bereits vor einem messbaren Fieberanstieg einsetzt. Eine Empfehlung vieler Eltern ist daher, bei beobachteter vermehrter Unruhe die Körpertemperatur der Kinder engmaschig zu kontrollieren.

Vereinzelt ist bei Kindern mit PCH2 [22] eine sogenannte Rhabdomyolyse beschrieben. Hierbei handelt es sich um den Zerfall von Skelettmuskulatur und dadurch Freisetzung von Muskelbestandteilen. Dies kann im Rahmen epileptischer Anfälle, aber auch bei

extremer körperlicher Anstrengung wie beispielsweise bei hohem Fieber oder bei einem Infekt vorkommen. Die freigesetzten Muskelbestandteile schädigen die Niere und können bis zum Nierenversagen führen.

Therapie

Fiebersenkende Medikamente (bspw. Ibuprofen, Paracetamol) helfen bei Kindern mit PCH2 nicht immer ausreichend, die Körpertemperatur zu senken, können aber, ggf. kombiniert mit beruhigenden Medikamenten, dabei helfen, die Unruhe des fiebernden Kindes zu verbessern. Eine physikalische Kühlung (kühles Bad, kühle Wickel) hingegen hilft bei vielen Kindern, die Körpertemperatur zu senken.

Tipps zum Ausprobieren

- bei unerklärlicher, vermehrter Unruhe / Unwohlsein der Kinder, regelmäßig Körpertemperatur messen
- bei erhöhter Körpertemperatur physikalische Kühlung durch kühles Bad / kühle Wickel (Achtung nicht zu kalt, eher lauwarm)
- auf ausreichend Flüssigkeitszufuhr achten
- fiebersenkende Mittel in Rücksprache mit der Kinderärztin oder dem Kinderarzt
- frühzeitige Konsultation einer Ärztin oder eines Arztes bei unzureichendem Ansprechen auf o.g. Möglichkeiten bzw. Unsicherheit

Jeder Mensch reagiert unterschiedlich auf erhöhte Körpertemperatur. Auch leichtes Fieber kann bereits zu starkem Unwohlsein führen. Ein an PCH2 erkranktes Kind kann dies nicht äußern, daher vermehrt auf andere Äußerungen von Unwohlsein achten und entsprechend reagieren!

Daten der aktuellen Natural History Study

Bei 38 von 65 Kindern war eine Temperaturregulationsstörung aufgetreten, im Mittel erstmals im Alter von zwei Jahren. Nur bei drei Kindern trat die Temperaturregulationsstörung im weiteren Verlauf nicht mehr auf. Insgesamt schien die Temperaturregulationsstö-

zung mit zunehmendem Alter der Kinder eher geringer zu werden. Die Temperaturregulationsstörung trat mehrheitlich monatlich auf. Bei 28 Kindern war Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache und bei elf Kindern eine Untertemperatur aufgetreten. Die Hälfte der Kinder wies keine Schwankungen des Gesundheitszustands abhängig von der Jahreszeit oder Umgebungstemperatur auf. 20 Kinder zeigten einen besseren Gesundheitszustand im Sommer, lediglich ein Kind im Winter. Zwölf Kinder wiesen eine Verschlechterung bei Kälte auf, während elf Kinder eine Verschlechterung bei Hitze zeigten.

Drei Familien gaben unabhängig voneinander im Freitextfeld an, dass ihre Kinder sehr wetterfühlig seien, in allen drei Fällen verstärkte sich die Epilepsie abhängig vom Wetter.

Außerdem beschrieben ebenfalls drei Familien im Freitext sehr schnelle Temperaturanstiege ohne erkennbare Ursache.

Gegen Fieber wurden häufig Paracetamol oder Ibuprofen verabreicht, wobei ein Kind auf beide Medikamente mit einem paradoxen Fieberanstieg reagierte. Einmalig wurde angegeben, dass die typischen fiebersenkenden Medikamente bei Fieber ohne erkennbare Ursache nicht halfen.

4.10 Atemaussetzer (Apnoen)

Das Wort Apnoe kommt von dem griechischen Wort apnoia, was Nicht-Atmung bedeutet. Unter Apnoe versteht man also ein Aussetzen der Atmung. Dieser Atemstillstand kann nur wenige Sekunden, aber auch bis zu wenigen Minuten dauern und zu einem Sauerstoffmangel im Blut führen. Treten diese Atemaussetzer überwiegend im Schlaf auf, spricht man von einer Schlafapnoe.

Kinder mit PCH2 zeigen meist bereits von klein auf Probleme mit der Atmung bis hin zu Apnoen. Zumeist treten die Apnoen nachts auf. Früher wurde häufiger von unerklärlichen Todesfällen von an PCH2 erkrankten Kindern im Schlaf berichtet. Ob hierbei immer Apnoen die Ursache waren, ist nicht geklärt. Trotzdem werden mittlerweile zahlreiche Kinder nachts mittels eines Pulsoximeters überwacht, welches den Puls und die Sauerstoffsättigung im Blut misst

und bei Unregelmäßigkeiten Alarm gibt. Unklare nächtliche Todesfälle treten heutzutage durch die vermehrt eingesetzte nächtliche Überwachung nur noch selten auf.

Zu einer Verschlechterung der Atemsituation kommt es in Phasen starker Verschleimung oder akuter Infekte der oberen Luftwege. Hier können Inhalationen, entsprechende „Erkältungsmedikamente“ oder auch die Absaugung des Sekrets Linderung verschaffen.

Tipps zum Ausprobieren

- Bei Vorkommen von (nächtlichen) Atemaussetzern oder Verdacht hierauf, nächtliche Überwachung mittels Pulsoxymeter in Rücksprache mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten
- CAVE: reine Pulsoximeter sind zumeist ausreichend. Komplexere Geräte, welche beispielsweise zusätzlich ein EKG ableiten, führen zu häufigen Fehlalarmen und können dadurch die Nachtruhe erheblich stören
- Verschiedene Lagerungen ausprobieren (z.B. Oberkörper leicht hochlagern)
- Rücksprache mit der Kinderärztin oder dem Kinderarzt ob es sinnvoll ist, Sauerstoff und Absauggerät für den Notfall vorrätig zu haben und in die Handhabung eingewiesen zu werden.

Daten der aktuellen Natural History Study

Bei 46 von 65 Kindern waren Apnoen aufgetreten, im Mittel erstmals mit elf Monaten (frühestens direkt nach Geburt, spätestens mit rund zwölf Jahren). Die Apnoen traten ebenfalls mehrheitlich nachts auf, lediglich fünf Kinder hatten allein tagsüber Apnoen. Bei sieben Kindern waren die Apnoen wieder sistiert, im Mittel mit 13 Monaten. In einem Fall wurde das Sistieren auf die Behandlung mit Coffeincitrat zurückgeführt. Bei einem weiteren Kind, das frühgeboren war, waren die Atemaussetzer nur in der Zeit als Frühgeborenes aufgetreten.

Ursachen für die Apnoen waren Anfälle, gefolgt von einer mechanischen Verlegung der Atemwege, unklarer Ursachen, einem gestörten Atemantrieb und Emotionen.

Dreizehn Kinder erhielten Sauerstoff (fünf täglich, acht nur bei Infekt) und acht Kinder erhielten eine Heimbeatmung (sieben nur im Schlaf, ein Kind kontinuierlich). Sechs von 65 Kinder waren mit einem Tracheostoma versorgt, sie hatten dieses im Durchschnitt im Alter von sechs Jahren erhalten hatten. Als Vorteile des Tracheostomas wurde das Absaugen von Aspirationen und der geringere Narkosebedarf bei Eingriffen (da man zur Beatmung nicht intubieren muss) genannt. Weitere Vorteile waren die bessere Lebensqualität durch die erleichterte Atmung und die Erleichterung des Inhalierens. Nachteile waren die mechanische Störung, der erschwerte Schluckakt und die Unmöglichkeit der Entwöhnung. Für 25 von 52 Kindern war ein Pulsoximeter oder Heimmonitor angeschafft worden, der mehrheitlich mindestens einmal wöchentlich eingesetzt wurde. Die bei Atemproblemen meist prophylaktisch eingesetzten Therapien sind im Abschnitt 2.6 Infektanfälligkeit zu finden.

4.11 Schreien/ starke Unruhe

Schreien, Weinen und offenkundiges Unwohlsein des eigenen Kindes, welches man nicht zuordnen kann, lassen einen als Eltern oft hilflos und verzweifelt zurück. Würde man doch so gerne verstehen, was gerade das Problem des Kindes ist und ihm helfen. Andererseits kann häufiges und lang anhaltendes Weinen oder Schreien auch zu starkem Stress auf Seiten der Betreuungspersonen führen.

Situation bei PCH2-Kindern

Eltern eines an PCH2 erkrankten Säuglings stehen zunächst vor ähnlichen Herausforderungen wie die Eltern eines gesunden Kindes. Warum weint mein Kind, hat es Hunger, braucht es Nähe, ist es überfordert, hat es Schmerzen? Hinzu kommen aber noch einige sehr spezifische Gründe für andauerndes Schreien, die Eltern von PCH2- Kindern immer im Hinterkopf haben.

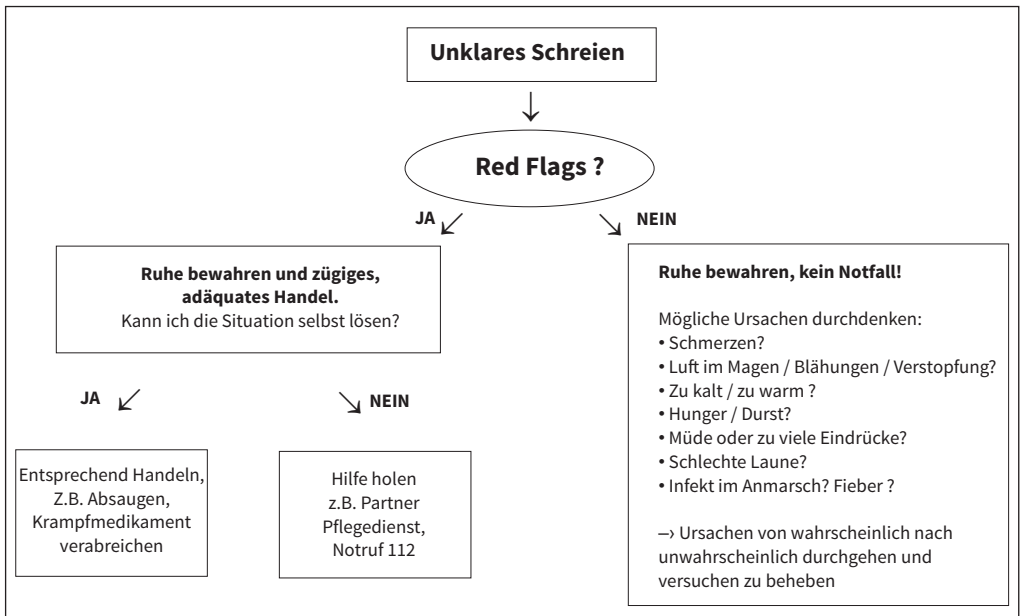
Diese Herausforderungen bleiben bei PCH2- Kindern auch mit zunehmendem Alter bestehen. Die Kinder können sich weiterhin nicht verbal äußern, daher nicht angeben, was der Grund für ihr aktuelles Unwohlsein ist. Auch in höherem Alter können sie dies meist nur über Weinen, Schreien oder auch Veränderungen ihres Bewegungsmusters äußern.

Mit der Zeit werden die meisten Eltern zu Experten für die eigenen Kinder und können die Ursachen zumeist relativ schnell herausfinden. PCH2-Eltern lernen die nonverbale Sprache ihrer Kinder immer besser zu verstehen. Während die Bewegungsstörung im Sinne unkoordinierter Bewegungen zur Erkrankung PCH2 dazugehört, können beispielsweise viele Eltern mit der Zeit anhand von Veränderungen des Bewegungsmusters auf Unwohlsein, Schmerzen, Freude oder andere Emotionen ihrer Kinder schließen.

Aber auch erfahrene Eltern können durch anhaltendes Schreien oder starke Unruhe ihrer Kinder, bei der alle bisherigen Abhilfemaßnahmen scheitern, an ihre Grenzen geraten.

Hier hilft eine Art Checkliste im Kopf (oder auf Papier), die in solchen Fällen nach und nach abgearbeitet werden kann. Auch hilft eine derartige Checkliste Menschen, die bei der Betreuung der Kinder unterstützen (Angehörige, Pflegedienst, o.ä.) und die „nonverbale Sprache“ der Kinder noch nicht gut kennen.

Checkliste für Unklares Schreien / starke Unruhe



Was sind Red flags?

Hierunter versteht man Warnzeichen, also im Falle von unklarem Schreien bei einem PCH2- Kind etwas, das einen über das normale Maß hinaus aufhorchen lassen muss. Hierfür haben viele Eltern im Laufe der Zeit ein sehr gutes Gespür. Im Folgenden sind einige dieser Red Flags in Kombination mit unklarem Schreien aufgelistet:

- Blaue Verfärbung der Haut, v.a. im Gesicht
- Krampfanfall (aktuell, sich anbahnend oder gerade vorbei)
- Starkes Würgen oder nach Luft schnappen

Selbstverständlich können diese Red flags auch ohne die Kombination mit Schreien auftreten, sie sollten immer zu unverzüglichem Handeln führen.

In diesen Fällen sollte unverzüglich und adäquat gehandelt werden. Handelt es sich um einen Krampfanfall und haben die Eltern Erfahrung mit der Behandlung, so kann ein entsprechendes Medikament verabreicht werden (siehe 4.3. Epilepsie).

Scheint das Kind nicht ausreichend Luft zu bekommen, weil es beispielsweise in den vergangenen Tagen stark verschleimt war, kann eine Absaugung versucht werden. Könnte der Grund für das schlechte Luftbekommen im Verschlucken mit Aspirieren (in die Luftröhre) von Nahrungsbestandteilen liegen und ist nicht unverzüglich zu beheben, sollte keine Zeit verloren und der Notruf alarmiert werden.

Ebenso bei allen anderen Situationen, die nicht rasch und sicher in den Griff zu bekommen sind.

Andere Ursachen für unklares Schreien/ starke Unruhe

Zunächst sollte in Ruhe überlegt werden, was das Kind mit dem Schreien gerade äußern möchte bzw. muss. Ein Kind schreit nicht, um seine Eltern zu ärgern, sondern weil es sich in diesem Moment nicht anders äußern kann und auf ein Problem aufmerksam machen möchte.

Die naheliegendsten Ursachen, die auch rasch behoben werden können, sind Hunger, Durst, zu warm oder zu kalt, eine unbequeme Lagerung oder eine volle Windel.

Ist das Kind eventuell müde oder waren die Eindrücke des Tages einfach zu viel?

Vielleicht ist ihm auch langweilig oder es hat einfach schlechte Laune (die schließlich jedem mal zusteht)?

Könnte das Kind am Anfang eines Infektes stehen? Hier empfiehlt es sich, die Temperatur zu messen und dies nach ca. 10–15 min zu wiederholen, um ggf. einen schnellen Fieberanstieg mit sofortigem Interventionsbedarf erkennen zu können.

Hat das Kind Schmerzen und wenn ja wo?

- Wann hat das Kind zuletzt abgeführt?
- Muss es gerade häufig und sauer aufstoßen, könnte der Reflux eine Ursache sein.
- Wirkt der Bauch aufgebläht, könnten es Blähungen sein.
- Zu viel Luft im Magen kann unangenehme Schmerzen verursachen, muss das Kind vielleicht aufstoßen oder kann Luft über die Sonde angezogen werden?
- Hat das Kind sich gestoßen, wurde es von einem Insekt gestochen oder hat es sich anderweitig verletzt?
- Schmerzen im Rahmen eines Infektes (wie Ohren- oder Halsschmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen) können sicherlich nicht ganz so leicht von den Eltern erkannt werden. Hier hilft lediglich die Messung der Temperatur und die Vorstellung bei der Kinderärztin oder beim Kinderarzt.

Hinweis: Man kann nicht unbedingt direkt von der Ausprägung der Unruhe oder des Schreiens auf die Stärke des Unwohlseins oder der Schmerzen schließen. Ein Kind mit PCH2 lebt im Hier und Jetzt. Das, was jetzt gerade stört oder schmerzt, ist das Wichtigste. Eine Abwägung bzgl. der Intensität („ich hatte schon mal schwerere Schmerzen“) oder des zeitlichen Verlaufs („das geht gleich vorbei“, „es gibt gleich Essen, ich halte es noch so lange durch“) kann nicht vorgenommen werden.

Teilweise finden sich auch keine Gründe für das Schreien oder die Unruhe. Dann heißt es geduldig und einfühlsam sein, gemeinsam mit dem Kind die Situation aushalten, beruhigen oder trösten (sich abwechseln, wenn möglich, um auch mal selbst zur Ruhe zu kommen).

Auch die Verabreichung eines Schmerz- oder Beruhigungsmittels, mit dessen Anwendung man bereits Erfahrung beim eigenen Kind hat, kann die Situation manchmal auch ohne die genaue Kenntnis der Ursache beruhigen und damit dem Kind und der Familie helfen.

Daten der aktuellen Natural History Study

Starke Unruhezustände traten bei allen Kindern auf, deren Familien dazu Angaben machten (52/52). Durchschnittlich traten diese im Alter von 6 Monaten erstmals auf, frühestens direkt nach Geburt und spätestens im Alter von 7 Jahren. Ursachen für starke Unruhezustände waren an erster Stelle Schmerzen, gefolgt von Reflux, Verstopfung und Emotionen. Häufig blieb die Ursache auch unklar. Die Mehrheit der Kinder wies mindestens wöchentlich starke Unruhezustände auf, die meist medikamentös verbessert werden konnten.

Medikamente, die mehr als zwei Mal zum Einsatz gegen Unruhe angegeben wurden, sind in Abb. 11 zu finden.

4.12 Schmerzen

Schmerzen können sowohl Ursache für unklares Schreien als auch für Unruhezustände ohne unklares Schreien sein.

Die Schmerzen wiederum können verschiedene, bereits im vorangegangenen Abschnitt aufgezählte, Ursachen haben.

Daten der aktuellen Natural History Study

Als Hauptursache für Unruhe wurden von den Eltern der betroffenen Kinder Schmerzen angegeben (48/52). Auch wurden Schmerzen als Hauptursache für die Dystonen Attacken vermutet (9/25) sowie für dystone Fehlhaltungen, die nicht den Kriterien einer Dystonen Attacke entsprechen (17/24).

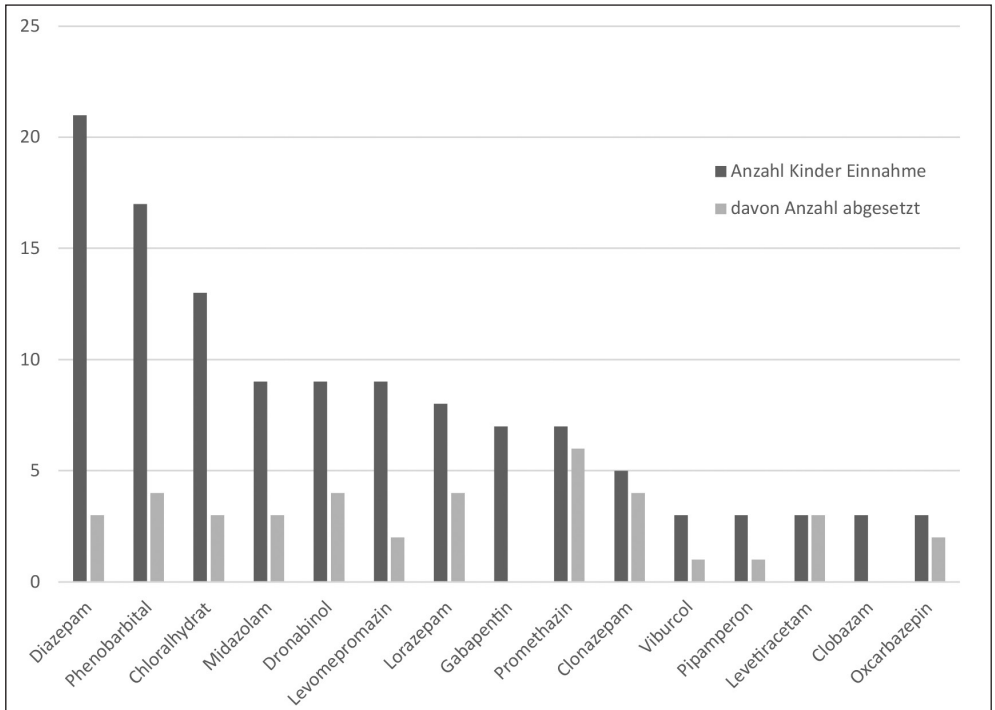


Abb. 11: Gegen Unruhe eingesetzte Medikamente

Medikamente, die mehr als zwei Mal zum Einsatz gegen Schmerzen angegeben wurden, sind in Abb. 12 zu finden.

Tabelle der gegen Unruhe eingesetzten Medikamente

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Diazepam (<i>Valium</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Tropfen, Suppositorien, Rectiole, Injektionslösung, Emulsion zur Injektion	oral, sondiert, rektal
	Indikationen	Sedativum, Muskelrelaxation, Krampfanfall, Fieberkrampf, Status epilepticus, Anxiolytikum	Unruhe, Bewegungsstörung, Krampfanfälle
	Dosierung		Bedarfsmedikation 14 Angaben: durchschnittlich 3,9 mg/ED (0,5–10 mg/ED)
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Hypotonie, Atemdepression, Müdigkeit, Schläfrigkeit, bei tonischen Krämpfen Gefahr der Krampfverstärkung durch Benzodiazepin	keine substanzspezifischen Absetzgründe
Phenobarbital	siehe 4.3 Epilepsie		
Chloralhydrat	siehe 4.8 Schlafstörungen		
Midazolam	siehe 4.3 Epilepsie		
Dronabinol (synthetisches Tetrahydrocannabinol = THC)	Darreichungsform	in Deutschland nur als ölige Tropfen (USA auch als Kapseln)	oral oder sondiert
	Indikationen	Schmerzen, Spastik, Appetitlosigkeit, Übelkeit bei schweren Erkrankungen, Epilepsie	Unruhe, Bewegungsstörung, Schmerzen, Spastik
	Dosierung		Dauermedikation 9 Angaben: durchschnittlich 0,8 mg/kg KG/d (0,35–1,6 mg/kg/d) in 2–3 ED

Tabelle der gegen Unruhe eingesetzten Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Dronabinol (Fortsetzung)	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Schwindel, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome	Wirkungsverlust, Verstärkung der Bauchschmerzen, Tachykardie und Unruhe
Levomepromazin	siehe 4.8 Schlafstörungen		
Lorazepam (<i>Tavor</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Infusionslösung	oral oder sondiert
	Indikationen	Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannung- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingte Schlafstörungen	Unruhe, Krampfanfälle, Schlafstörungen, Bewegungsstörung
	Dosierung		Bedarfsmedikation 7 Angaben: durchschnittlich 0,03 mg/kg KG/ED (0,02–0,05 mg/kg /ED)
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit, Abhängigkeitsentwicklung, paradoxe Reaktionen wie Angst und Unruhe	mangelnde Notwendigkeit, aufgrund der Entwicklung einer Abhängigkeit, paradoxe Verstärkung von Unruhezuständen
Gabapentin	siehe 4.3 Epilepsie		
Promethazin (<i>Atosil</i> ®)	Darreichungsform	Tropfen, Tabletten, Injektionslösung	oral
	Indikationen	Antihistaminikum: Unruhe- und Erregungszustände, Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen	Unruhe, Schlafstörungen, Bewegungsstörung
	Dosierung		mehrheitlich Bedarfsmedikation, zu wenige Angaben für genaue Dosierung

Tabelle der gegen Unruhe eingesetzten Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allgemeine Informationen	Natural History Study
Promethazin (Fortsetzung)	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	Sedierung, sehr selten malignes neurolep- tisches Syndrom, Krampfanfälle, paradoxe ZNS-Stimu- lationen vor allem bei Kindern und im Infekt	V.a. malignes neuroleptisches Syndrom, bessere Wirkung anderer Substanz, paradoxe Wirkung, Auslöser von Anfäl- len, unwirksam
Clonazepam (Rivotril®)	Darreichungsform	Tabletten, Tropfen	oral oder sondiert
	Indikationen	Antiepileptikum: Zusatztherapie oder Nichtansprechen an- derer Antiepileptika	Unruhe, Krampfanfälle, Bewegungsstörung, Schlafstö- rungen
	Dosierung	langsame Eindosie- rung, je nach Alter sehr unterschiedlich	mehrheitlich als Dauermedika- tion eingesetzt, unzureichende Angaben zur Dosierung
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	gelegentlich Hautau- sschlag, häufig zent- rale Nebenwirkungen z.B. Schläfrigkeit, häufig Muskelschwä- che	Gewöhnungseffekt, Exanthem, als Notfallmedikament beibe- halten

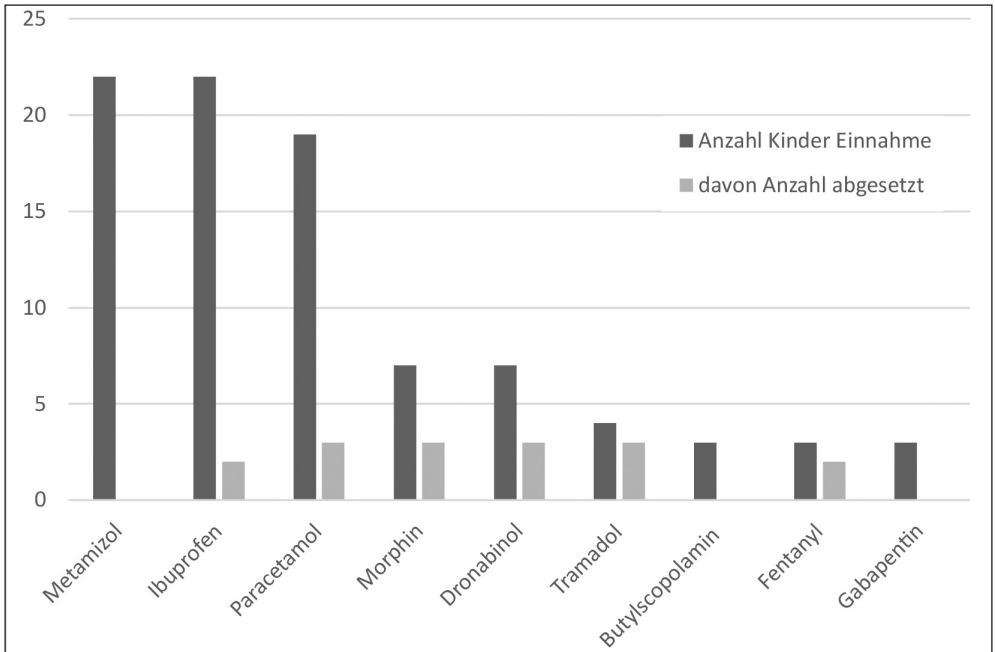


Abb. 12: Gegen Schmerzen eingesetzte Medikamente

Tabelle der gegen Schmerzen eingesetzten Medikamente

Substanzen		allg. Informationen	Studie 2023
Metamizol (<i>Novaminsulfon</i> ®, <i>Novalgine</i> ®)	Darreichungsform	Tabletten, Tropfen, Injektionslösung, Suppositorien	oral, sondiert oder rektal
	Indikationen	Schmerzen, hohes Fieber	Schmerzen, Unruhe, Koliken, Fieber, Temperaturregulationsstörung
	Dosierung		18 Angaben: durchschnittlich 17,2* mg/kg/ED (0,03–69,4* mg/kg/ED)
	Nebenwirkungen/Gründe die zum Absetzen führten	verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen	in zwei Fällen lange nicht verabreicht, da es nicht wirkte
	Sonstiges		in einem Fall als Schlüsselmedikament bezeichnet

Tabelle der gegen Schmerzen eingesetzten Medikamente (Fortsetzung)

Substanzen		allg. Informationen	Studie 2023
Ibuprofen (Nurofen®)	Darreichungsform	Tabletten, Saft, Infusionslösung, Creme, Gel, Zäpfchen	oral, sondiert oder rektal
	Indikationen	Schmerzen, Entzündungen, Fieber	Schmerzen, Koliken, Unruhe, Fieber
	Dosierung		aufgrund fehlerhafter Angaben nicht auswertbar
	Nebenwirkungen / Gründe die zum Absetzen führten	gastrointestinale Beschwerden wie z.B. Reflux → bei blutigem Erbrechen oder blutigem Stuhl infolge der Einnahme sofort ärztlichen Rat einholen	„Magenprobleme“
Paracetamol (ben-u-ron®)	Darreichungsform	Tabletten, Saft, Injektionslösung, Zäpfchen	oral oder sondiert
	Indikationen	Schmerzen, Fieber	Schmerz, Unruhe, Fieber, Temperaturregulationsstörung
	Dosierung		aufgrund fehlerhafter Angaben nicht auswertbar
	Nebenwirkungen/ Gründe die zum Absetzen führten	gelegentlich Entzündung der Niere bei langer Anwendung und hoher Dosierung, sonst nebenwirkungsarm	unzureichende Wirksamkeit, fehlende Notwendigkeit
Morphin	Darreichungsform	Tabletten, Infusionslösung, Lösung, Tropfen	oral oder sondiert
	Indikationen	starke und stärkste Schmerzen	Schmerz, Unruhe, Koliken, Atemnot, Angstzustände
	Dosierung	altersabhängig unterschiedliche Dosierungen	zu wenige Angaben zur Dosierung vorhanden
	Nebenwirkungen / Gründe die zum Absetzen führten	Stimmungsänderung, Verstopfung, Übelkeit	fehlende Indikation, Obstipation, sehr starke Sekretbildung
Dronabinol	siehe 4.11 Unruhe		

5 Pflege und Alltag mit einem an PCH2 erkrankten Kind

5.1 Symptomlast und Lebensqualität

Familien, deren Kinder an einer seltenen neuropädiatrischen Erkrankung leiden, erleben häufig eine Einschränkung ihrer Lebensqualität.

Speziell zur PCH2 gibt es bislang erst eine Studie, die den Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität der Familien genauer untersucht hat [23]. Eltern von Kindern mit PCH2 zeigten dabei eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu Eltern von gesunden Kindern, insbesondere Mütter sind hiervon betroffen. Häufig führt die Pflege des erkrankten Kindes dazu, dass Mütter in ihrer beruflichen Entwicklung eingeschränkt werden.

Studien zu anderen seltenen Erkrankungen weisen darauf hin, dass auch Geschwister eine Einschränkung ihrer Lebensqualität erfahren, beispielsweise, weil sie weniger Freizeitaktivitäten wahrnehmen können.

Daten der aktuellen Natural History Study

Im Rahmen der Studie wurden die Eltern gebeten, mit Hilfe einer visuellen Skala von 0-10 die Gesamtbelastung durch die Erkrankung sowie durch typische Symptome der PCH2 für das betroffene Kind und für sich selbst einzuschätzen. Es zeigte sich eine hohe Symptomlast bei den Kindern und eine damit korrespondierende hohe Gesamtbelastung durch die Erkrankung bei den Eltern. Bezüglich der Einzelsymptome zeigten sich Eltern immer dann stark belastet, wenn sie das Symptom als leidvoll und belastend für ihr Kind erlebten. Lediglich mit Hinblick auf die kindlichen „Schlafstörungen“ fühlten sich Eltern subjektiv etwas stärker belastet, als sie das für ihr Kind einschätzten. Das Einzelsymptom „Unruhe“ wurde als am stärksten belastend (für das betroffene Kind und die Eltern) bewertet. Auch die „episodischen Bauchschmerzen“ und allgemein „Magen-Darm-Probleme“ stellten eine starke Belastung der Kinder (und damit auch ihrer Eltern) dar. Am geringsten wurde die Belas-

tung durch das Einzelsymptom „epileptische Anfälle“ eingeordnet. Hierbei spielt wahrscheinlich eine Rolle, dass viele jüngere Kinder mit PCH2A noch keine epileptischen Anfälle aufweisen, und das Symptom daher für diese Familien keine Belastung bedeutet. Vermutlich stellen epileptische Anfälle jedoch für betroffene Familien in der Phase der Neudiagnose einer Epilepsie oder in Zeiten vermehrter Anfälle eine hohe Belastung dar, die dann wieder abnimmt, wenn eine stabile Einstellung der anfallssuppressiven Medikation erreicht werden konnte und somit eher phasenweise alltagsrelevant wird. Bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen (< 2 Jahre, 2-9 Jahre, > 9 Jahre) zeigte sich eine deutliche Abnahme der (subjektiven) Belastung durch die Erkrankung (Gesamtbelastung und einige Einzelsymptome) im Alter > 9 Jahre. Hypothesen hierfür sind ein Gewöhnungseffekt, ein längeres Überleben von weniger schwer betroffenen Kinder und eine erhöhte Fremdbetreuung mit zunehmendem Alter der Kinder.

5.2 Ernährung

Kinder mit Entwicklungsstörungen haben einen anderen Flüssigkeits- und Kalorienbedarf als gesunde Kinder. Es gibt Untersuchungen zum Energieverbrauch bei Kindern mit Cerebralparese. Die Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsrichtlinien empfiehlt trotzdem das Heranziehen der Referenzstandards für gesunde Kinder.

Daten der aktuellen Natural History Study

Säuglingszeit: 15/65 Kinder konnten an der Brust gestillt werden, durchschnittlich ab einem Alter von 1,5 Wochen bis zu einem Alter von sechs Monaten. 48 Säuglinge konnten nicht an der Brust gestillt werden. Die Mehrzahl der Kinder (45/53) erhielt abgepumpte Muttermilch bis zu einem Alter von fast vier Monaten. Zwei Drittel der Kinder erhielt ab einem Alter von rund zwei Monaten ausschließlich Säuglingsnahrung, während ein Drittel zu keinem Zeitpunkt Säuglingsnahrung verabreicht bekam. Die Mehrheit der Kinder (48/53) erhielten in einem mittleren Alter von sechs Monaten ihre erste Breimahlzeit.

Ernährung über den Mund: Fast alle Kinder konnten im Laufe ihres Lebens oral, d.h. über den Mund, ernährt werden. Die Mehrheit der Kinder benötigte 30 Minuten für eine orale Mahlzeit. 17/53 Kinder waren in ihrem Leben ausschließlich oral ernährt worden, sie waren bei der Befragung im Durchschnitt vier Jahre alt. Auch Kinder, die eine Sondenanlage erhalten hatten, waren häufig zusätzlich noch oral ernährt. Zu keinem Zeitpunkt ihres Lebens oral ernährt waren vier Kinder.

Über einen venösen Zugang mussten lediglich fünf Kinder ernährt werden, davon mehrheitlich nur vorübergehend im Krankenhaus.

Diät: Elf von 53 Kindern erhielten eine hochkalorische Diät, 7/53 eine laktosefreie, 4/53 eine glutenfreie Ernährung und 2/53 eine Diät für Kinder mit Kuhmilchproteinintoleranz (Unverträglichkeit von Milchprodukten). Drei Kinder erhielten "blähfreie" Kost. Eine Überprüfung, ob bei den entsprechenden Kindern tatsächlich eine Unverträglichkeit von Laktose bzw. Gluten oder Kuhmilch vorhanden war, wurde nicht durchgeführt.

Nahrungsergänzung: Bei mehr als der Hälfte der Kinder wurden Spurenelemente und Vitamine substituiert, darunter am häufigsten Vitamin D, gefolgt von Eisen, Zink, Vit. B12, Folsäure und Selen. 3 Kinder erhielten Kombinationspräparate, die mehrere Vitamine und Spurenelemente enthielten.

Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr: Für die Altersgruppe von drei bis fünf Jahren lag die Flüssigkeitsaufnahme im Durchschnitt bei 76,9 ml/kg/Tag und die Kalorienaufnahme bei 80 kcal/kg/Tag. Für die Altersgruppe von sechs bis zehn Jahren lag die durchschnittliche Flüssigkeitsaufnahme bei 65,4 ml/kg /Tag und die Kalorienaufnahme bei 75,8 kcal/kg/Tag. Im Alter von 11–14 Jahren befand sich die durchschnittliche Flüssigkeitsaufnahme bei 33,7 ml/kg /Tag. Die Kinder über 14 Jahre erhielten im Durchschnitt 42,7 ml/kg/Tag zu trinken und 45,3 kcal/kg/Tag zu essen. Für Kinder unter drei Jahren sowie bei einer Kalorienmenge von 11–14 Jahren lagen zu wenige Angaben für eine statistisch korrekte Berechnung des Durchschnitts vor.

In Abb. 13 ist die Kalorienzufuhr bei Kindern mit PCH2, in Abb. 14 die Flüssigkeitszufuhr bei Kindern mit PCH2 dargestellt. Der graue Balken zur Empfehlung der Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr für verschiedene Altersgruppen stammt aus dem 2013 erschienenen Buch „Ernährungsmedizin Pädiatrie“ von Jochum [21].

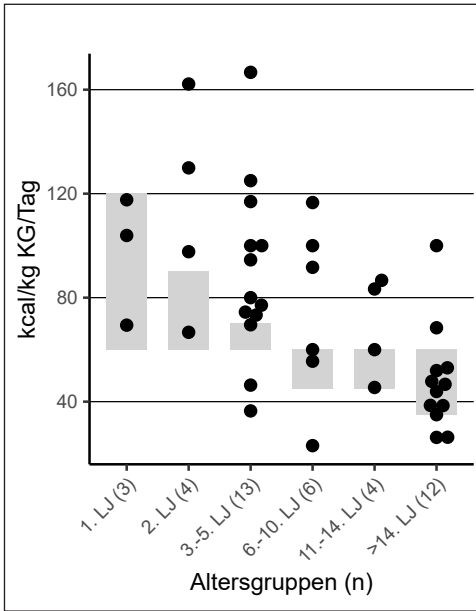


Abb.:13: Kalorienzufuhr bei Kindern mit PCH2 (Punkte) und Referenz für gesunde Kinder (graue Balken)

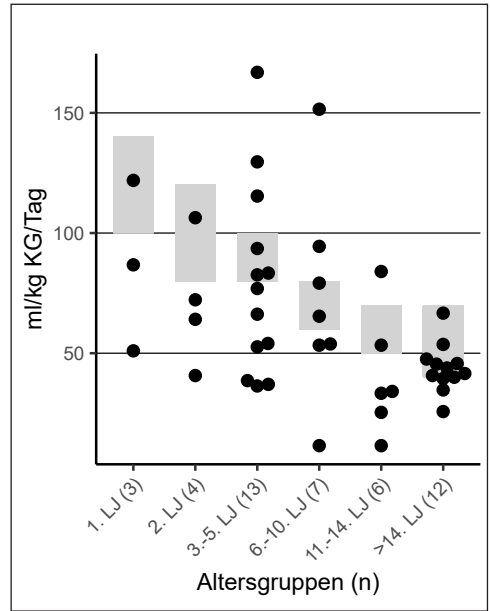


Abb.:14: Flüssigkeitszufuhr bei Kindern mit PCH2 (Punkte) und Referenz für gesunde Kinder (graue Balken)

5.3 Sonden

Die Ernährung über eine Ernährungssonde wird anfangs von vielen Familien gescheut. Sei es, weil dies als weiterer Eskalationsschritt im Hinblick auf die Versorgung des Kindes oder gar als Versagen, das eigenen Kind auf normale Weise ernähren zu können, gesehen wird oder sei es aus Sorge hinsichtlich des operativen Risikos. Allgemein ist dies eine persönliche Entscheidung jeder einzelnen Familie in der Beratung mit ihren Ärztinnen und Ärzten. Sie hängt von zahlreichen Faktoren ab und muss im Laufe der Zeit immer wieder über-

dacht werden. Wird die aktuelle Ernährungssituation des erkrankten Kindes als wenig oder nur punktuell belastend empfunden, so kann mit der Entscheidung für eine Ernährungssonde sicherlich zugewartet werden. Stellt die Ernährungssituation jedoch eine anhaltende Belastung für das Kind und die gesamte Familie dar, kann die Entscheidung für eine Sondenernährung durchaus Entlastung bringen. Insbesondere die hierdurch herbeigeführte Entspannung der Ernährungssituation empfanden die meisten Familien in der ersten Befragung als eine große Erleichterung für sich und ihre Kinder. (s.a. 4.4 Fütterschwierigkeiten)

Welche Arten der Sondenernährung gibt es?

Allgemein ist zu sagen, dass auch bei liegender Sonde eine orale Ernährung weiterhin möglich ist. Die Sonde kann als alleinige Möglichkeit der Ernährung genutzt werden, muss aber nicht. Zu unterscheiden ist die nasogastrale Sonde, also eine Sonde, welche über die Nase und die Speiseröhre in den Magen eingeführt wird, von den operativ anzulegenden Sonden. Die Anlage nasogastraler Sonden ist einfach möglich, allerdings sind sie nicht zum dauerhaften Gebrauch bestimmt.

Bei den operativ einliegenden Sonden kann man zwischen PEG, Button und Gastrotube und der PEJ unterscheiden. PEG ist die Abkürzung für perkutane endoskopische Gastrostomie. Das bedeutet, dass durch die Haut eine Sonde zur Ernährung direkt in den Magen führt. Wenn sich nach vier Wochen ein stabiler Kanal gebildet hat, kann diese durch einen Gastrotube oder einen Button ersetzt werden. Hier liegt nicht wie bei der PEG eine innere Halteplatte, sondern ein blockbarer Ballon an der Innenseite. Aus diesem Grund können Button und Gastrotube einfacher gewechselt werden. Der Button überragt außerdem das Hautniveau nur um wenige Millimeter, aus diesem Grund wird er von manchen Kindern als weniger störend empfunden.

Bei einer Magenentleerungsstörung kann die Sondenanlage in den Magen durch eine Sonde, die bis in den Dünndarm reicht, ergänzt werden. Das nennt man dann PEJ (=perkutane endoskopische Jejunostomie, weil „Jejunum“ den obersten Abschnitt des Dünndarms bezeichnet, in den die Sonde vorgeschoben wird). Bei bereits

liegender PEG kann eine Sonde bis ins Jejunum vorgeschoben werden. Alternativ kann man das Jejunum direkt punktieren. Weil bei Ernährung über eine PEJ jedoch die Reservoir-Funktion des Magens wegfällt, kann die Ernährung über eine PEJ nicht als einzelne Mahlzeit verabreicht werden, sondern muss durch eine kontinuierliche Dauerinfusion der Nahrung (meist über die gesamte Nacht hinweg) durchgeführt werden.

Unterschiede zwischen den Anlagearten der PEG?

Heutzutage wird eine PEG mehrheitlich endoskopisch mit der sogenannten „Durchleuchtungsmethode“ angelegt. Hierbei wird ein Endoskop über die Speiseröhre in den Magen eingeführt, dann das Licht des Endoskops von innen so an die Magenwand gedrückt, dass man durch die Haut den Lichtkegel sehen kann und dort wird dann in die Haut eingestochen und die Sonde angelegt. Bei einer laparoskopischen PEG-Anlage wird eine Bauchspiegelung durchgeführt, d.h. im Zugang über die Bauchdecke wird der Magen mit Hilfe einer Kamera aufgesucht und dann die Sonde angelegt. Insbesondere bei Hochrisikopatientinnen und -Patienten scheint die Anlage einer laparoskopischen PEG mit weniger Komplikationen verbunden zu sein als die Anlage einer endoskopischen PEG. Aufgrund der nur geringen Fallzahlen ist es hier aber nicht möglich, eine generelle Empfehlung für oder gegen eine Anlageart abzugeben.

Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne PEG:

Schon in der ersten Studie zeichnet sich im Hinblick auf die Gewichts- und BMI-Entwicklung ein positiver Einfluss der PEG-Sondenernährung gegenüber der rein oralen Ernährung ab. Im Hinblick auf das Überleben, die Magen-Darm-Symptome bzw. insgesamt die PCH2-typischen Symptome hingegen scheint kein Unterschied zwischen sondenernährten und oral ernährten Kindern zu bestehen.

Daten der aktuellen Natural History Study

Nasogastrale Sonde: 27/53 Kinder waren im Laufe ihres Lebens bereits über eine nasogastrale Sonde ernährt worden, meist vorübergehend im Krankenhaus oder direkt nach der Geburt.

PEG/Button/Gastrotube: 29/53 Kinder hatten im Laufe ihres Lebens eine PEG-Anlage erhalten, im Durchschnitt im Alter von zwei Jahren. 27 der Kinder waren auch zumindest teilweise über die PEG ernährt worden.

PEJ: Nur 2/53 Kinder waren über eine PEJ ernährt.

Die Kinder, die ausschließlich über Sonden ernährt waren, erhielten größtenteils weiterhin Geschmacksproben über den Mund.

PEG-Anlage: Die endoskopische Anlage führte zu mehr Komplikationen als die laparoskopische Anlage der PEG, der Unterschied war nicht statistisch signifikant und die Komplikationsrate nicht erheblich höher als die in der Literatur beschriebene [27]. Dennoch gibt es auch in der Literatur Hinweise für Vorteile der laparoskopischen Anlage im Allgemeinen und im speziellen bei als Hochrisikopatientinnen und -patienten bezeichneten Kindern [24]. Aufgrund der geringen Fallzahl kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Die Art der PEG-Anlage bleibt abhängig vom Kind und den Erfahrungen der Operateurin oder des Operateurs und somit eine individuelle Entscheidung.

Gedeihen mit PEG: Beim Vergleich von Kindern ohne PEG mit Kindern, die langfristig zumindest teilweise über PEG ernährt werden, konnten für das Überleben, die gastrointestinalen Symptome und die Symptomlast und Lebensqualität kein Unterschied festgestellt werden. Es bestätigte sich jedoch, dass die Gewichts- und BMI-Entwicklung bei Ernährung über PEG eher positiver verlief (bei jedoch kleiner Fallzahl).

5.4 Krankenhausaufenthalte und Operationen

5.4.1 Krankenhausaufenthalte

Fast alle von PCH2 betroffenen Kinder hatten im Laufe ihres Lebens mindestens einen stationären Krankenhausaufenthalt.

Die Krankenhausaufenthalte wurden in geplante und notfallmäßige Aufenthalte eingeteilt.

Die Mehrheit der Kinder hatte im ersten Lebensjahr einen geplanten sowie einen notfallmäßigen stationären Krankenhausaufenthalt. Im zweiten Lebensjahr reduzierte sich die Zahl der stationären

Krankenhausaufenthalte. Nur wenige Kinder waren in den ersten beiden Lebensjahren mehr als drei Mal jährlich im Krankenhaus. Ab dem zweiten Lebensjahr mussten die Kinder durchschnittlich einmal jährlich jeweils geplant und notfallmäßig ins Krankenhaus. Auch hier waren die Kinder, die mehr als drei Krankenhausaufenthalte pro Jahr hatten, in der Minderheit.

Im ersten Lebensjahr wurden im Mittel 37 Tage stationär im Krankenhaus verbracht (mindestens ein Tag bis maximal 240 Tage). Im zweiten Lebensjahr wurden im Mittel 23 Tage stationär im Krankenhaus verbracht (mindestens ein Tag bis maximal 192 Tage).

5.4.2 Operationen und Eingriffe

Kinder mit PCH2 erhalten im Laufe ihres Lebens unterschiedlichste Eingriffe und Operationen. Im Folgenden werden die häufigsten Eingriffe kurz erklärt.

Häufig werden Magen-Dünndarm-Spiegelungen durchgeführt. Bei einer Magen-Dünndarm-Spiegelung werden über den Mund mit Hilfe einer Kamera Speiseröhre, Magen und der oberste Abschnitt des Dünndarms, das Duodenum, beurteilt. Es können bei Bedarf Gewebeprobe(n) (Biopsien) entnommen werden.

Bei einer Darmspiegelung dagegen werden der Dickdarm und der letzte Abschnitt des Dünndarms beurteilt, auch hier kann bei Bedarf eine Entnahme von Biopsien erfolgen. Darmspiegelungen werden bei Kindern mit PCH2 selten durchgeführt.

Bei der Fundoplicatio handelt es sich um eine Operation, bei der der Eingang zum Magen verengt wird. Man erhofft sich dadurch den Reflux vom Magen in die Speiseröhre zu reduzieren.

Ein Tracheostoma ist ein künstlicher Zugang zur Luftröhre unterhalb der Stimmbänder. Dieses wird bei Engstellen oberhalb der Stimmbänder, die zur Luftnot führen können, oder bei der Notwendigkeit der Beatmung angelegt.

Ein Paukenröhrchen ist ein Röhrchen, das ins Trommelfell eingelegt wird und somit eine Verbindung zwischen Mittel- und Außenohr schafft. Man setzt es bei Belüftungsstörungen des Mittelohrs ein.

Daten der aktuellen Natural History Study

Eingriffe oder Operationen waren bei 48/65 Kindern erforderlich. Neunzehn von 52 Kinder erhielten im Laufe ihres Lebens mindestens eine diagnostische Magenspiegelung, bei elf der 19 Kinder wurde noch eine weitere Magen-Dünndarm-Spiegelung durchgeführt. Nur 2/52 benötigten eine Darmspiegelung.

Die Anlage einer PEG, eines Buttons, Gastrotubes oder einer PEJ wurde bei 37/65 Kindern durchgeführt (bei endoskopischer Anlage findet hierbei auch eine Magen-Dünndarm-Spiegelung statt). Acht von 37 Kinder benötigten im Verlauf eine Neuanlage der Nahrungs-sonde. Detaillierte Informationen zu Ernährungs sonden sind in Abschnitt 3.3 Sonden zu finden.

Eine Fundoplicatio wurde bei 15/65 Kindern angelegt, drei von ihnen benötigten im Verlauf eine zweite OP zur erneuten Fundoplicatio. Bei 11/15 Kindern lagen Angaben vor, ob postoperative Komplikationen aufgetreten waren, was in allen Fällen verneint wurde.

Operationen im HNO-Bereich wurden ebenfalls durchgeführt: Tracheostomaanlage (6/65), Anlage eines Paukenröhrchens (6/65) und Entfernung der Rachenmandeln (9/65).

Sieben von 65 erhielten mindestens einen orthopädischen Eingriff, meist im Bereich des Beckens oder der Hüften.

Sonstige Operationen wurden bei 27/65 Kindern durchgeführt. Hier fanden sich am häufigsten Zahn-OPs, Hernien-OPs und verschiedenen Bauch-Operationen.

5.5 Sozialpädiatrische Aspekte

Die Daten beziehen sich lediglich auf eine Gruppe von 45 Kindern. Diese hatten den neuen Fragebogen ausgefüllt und kamen aus Deutschland. Da die Befragung auf das deutsche Sozialsystem ausgelegt war, waren die Fragen von Familien aus anderen Ländern nur schwer bis gar nicht zu beantworten.

Der folgende Abschnitt spiegelt somit insbesondere die Versorgung und Möglichkeiten in Deutschland wider.

5.5.1 Pflegegrade

Die Pflegegrade entscheiden, welche Zuschüsse Versicherte durch ihre Pflegekasse erhalten. Je höher die Bedürftigkeit, also die Einschränkung eines Erkrankten in seiner Alltagskompetenz und Selbständigkeit, umso höher die Geld- und Sachleistungen. Seit 2017 gilt hierbei ein System, welches zwischen 5 Pflegegraden unterscheidet. Um einen Pflegegrad zu erhalten, ist ein Antrag bei der zuständigen Pflegekasse erforderlich. Diesem schließt sich ein Prüfverfahren durch den MD (Medizinischer Dienst) der Pflegekassen für gesetzlich Versicherte bzw. durch MEDICPROOF GmbH für privat Versicherte an. Hierbei wird geprüft, wie stark eingeschränkt der Erkrankte im Vergleich zu einem gleichaltrigen gesunden Menschen ist und ggf. ein Pflegegrad empfohlen. Bei Erwachsenen geht es hierbei insbesondere um den Grad der noch vorhandenen Selbständigkeit. Für pflegebedürftige Kinder gelten prinzipiell dieselben Gegebenheiten wie für Erwachsene mit einigen Besonderheiten:

- Kinder unter 18 Monaten: Da auch gesunde Kinder in diesem Alter eine Rundum-Versorgung durch die Eltern benötigen, werden kranke Kinder in dieser Altersgruppe bei der Pflegebegutachtung immer einen Pflegegrad höher eingestuft.
- Kinder unter 11 Jahren: Da sich bei Kindern viele Fähigkeiten und auch die Selbständigkeit erst mit den Jahren entwickeln, wird in diesem Alter der Grad der Pflegebedürftigkeit durch den Vergleich mit altersgerecht entwickelten Kindern festgestellt.

Die Pflegegeldleistungen setzen sich aus einem monatlichen Pflegegeld- und Pflegesachleistungen zusammen. Hinzu kommen Beträge für Tages- und Nachtpflege, Verhinderungspflege, Pflegemittel zum Verbrauch, ggf. Kurzzeitpflege, und weitere. Die Höhe der Beträge richtet sich nach dem Pflegegrad. Eine detaillierte Übersicht hierzu findet sich auf der Homepage www.pflege.de. Hier finden sich auch ausführliche Informationen zu Pflege und Pflegegraden allgemein, zu Anträgen, Vorbereitungen auf die Pflegebegutachtung, Vorlagen für einen möglicherweise notwendigen Widerspruch gegen einen zugewiesenen Pflegegrad, ein Pflegegrad-Rechner und vieles mehr.

Grundsätzlich gilt, dass ein Kind mit PCH2 aufgrund der Schwere der Erkrankung (es liegt eine sogenannte ‚besondere Bedarfskonstellation‘ vor mit ‚nichtgebrauchsfähigen Armen und Beinen‘) von Geburt an den Anspruch auf Pflegegrad 5 hat. Trotzdem müssen einzelne Familien viele Hindernisse überwinden, um an die ihnen zustehenden Leistungen zu kommen. Ein Austausch mit anderen Betroffenen kann hier helfen, mögliche Stolpersteine bereits im Vorfeld zu erkennen und um gestärkt auf gegebenenfalls auftretende Widerstände zu reagieren.

Daten der aktuellen Natural History Study

Zweiundvierzig von 45 Kindern hatten einen Pflegegrad, davon mehrheitlich Pflegegrad 5 (32), gefolgt von 3 (6), 4 (3) und 1 (1). Ein Pflegegrad war im Durchschnitt erstmals im Alter von acht Monaten bewilligt worden.

5.5.2 Schwerbehindertenausweis

Der Schwerbehindertenausweis ist ein bundesweit einheitlicher Nachweis über den Status als schwerbehinderter Mensch und gibt Auskunft über die Schwere der Behinderung. Eine Ausweisung mittels dieses Ausweises ist beispielsweise notwendig, um gesetzlich festgelegte Nachteilsausgleiche und Rechte in Anspruch nehmen zu können. Ab einem Grad von 50 gilt ein Mensch als schwerbehindert und hat einen Anspruch auf einen Schwerbehindertenausweis.

Der Schwerbehindertenausweis ist grün. Ein orangefarbener Flächenaufdruck weist darauf hin, dass eines der Merkzeichen „G“, „aG“, „H“, „Bl“, „RF“ oder „Gl“ festgestellt wurde.

(G=Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit

aG= außergewöhnliche Gehbehinderung

H= Hilflosigkeit

Bl= Blindheit

Gl= Gehörlosigkeit

TBI = Taubblindheit

B = Begleitperson

RF = Ermäßigung des Rundfunkbeitrags oder der Telefongebühren)

Um einen Schwerbehindertenausweis zu erhalten, muss zunächst ein Antrag auf Feststellung des Grades der Behinderung gestellt werden. Die Stelle, bei welcher dieser Antrag gestellt werden muss, ist kommunal unterschiedlich, die jeweiligen Stellen können aber beim Bürgeramt erfragt werden. Viele Bundesländer bieten auch bereits einen Download der Antragsformulare online an, eine Liste findet sich unter Portal www.einfach-teilhabe.de.

Für an PCH2 erkrankte Menschen ist der Standard des Behindertenausweises 100% aG, H, B (aG beinhaltet dann auch den notwendigen Parkausweis). Da es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt, kann der Antrag bereits ab Geburt gestellt werden.

Daten der aktuellen Natural History Study

Bei 41/45 Kindern war ein Schwerbehindertenausweis vorhanden, in einem weiteren Fall war er in Arbeit. In einem Fall fehlte die Angabe. Die beiden Kinder, bei denen kein Schwerbehindertenausweis vorhanden war, waren vor dem ersten Geburtstag verstorben. Der Schwerbehindertenausweis wurde durchschnittlich im Alter von elf Monaten bewilligt. Einen GdB von 100 % hatten 36/41 Kinder, jeweils zwei Kinder von 80 und 50 % und ein Kind von 90 %. Die Mehrheit der Kinder hatte vier Merkzeichen. Das häufigste Merkzeichen war H (39), gefolgt von G (33), aG (32), B (18), RF (15) und Bl (6). Kein Kind hatte die Merkzeichen TBI und Gl erhalten.

5.5.3 Pflegeentlastung für Familien mit einem PCH2-Kind

Da die Versorgung von einem Kind mit PCH2 sehr aufwendig ist, haben sich folgende Möglichkeiten der Entlastung als sehr hilfreich erwiesen:

Häusliche Krankenpflege nach §37 SGB V (bzw. aktuell Außerklinische Intensivpflege nach §37c SGB V): Auf ärztliche Verordnung kann der Bedarf eine häuslichen Versorgung durch examinierte Pflegefachkräfte durch den Kostenträger anerkannt werden. Die Leistung wird entweder durch einen ambulanten (Kinder-)Krankenpflegedienst oder durch im Arbeitgebermodell (Persönliches Budget) beschäftigte Pflegekräfte erbracht.

Spezialisierte Ambulante (Pädiatrische) Palliativversorgung (SAPV, §37b SGB V): Multiprofessionelle ambulante Begleitung von Kindern und Erwachsenen mit lebenslimitierenden Erkrankungen. Die Teams aus Ärztinnen und Ärzten, Pflegekräften, Sozialberatern, Psychologen begleiten die Familien systemisch nicht nur in der Finalphase. Sie leisten aber **keine** pflegerische Unterstützung.

Ambulante Kinderhospizdienste: Zur Begleitung von Familien mit Kindern mit einer lebenslimitierenden Erkrankung wie PCH2 gibt es inzwischen flächendeckend das Angebot von ambulanten Kinderhospizdienste, die meist mit speziell geschulten, ehrenamtlichen Laienkräften die Familien unterstützen. Dabei werden teilweise die erkrankten Kinder, oft aber auch Geschwisterkinder betreut, oder die Eltern verschiedentlich unterstützt.

Stationäre Kinder- und Jugendhospize: Kinder und Jugendliche mit einer lebenslimitierenden Erkrankung wie PCH2 haben in Deutschland einen Rechtsanspruch auf Hospizpflege und können mit ihren Familien zur Pflegeentlastung stationäre Kinderhospize besuchen. Anders als in Erwachsenenhospizen sind >90% der Aufenthalte dort zur Pflegeentlastung und nicht während der Finalphase.

Daten der aktuellen Natural History Study

Die Familien von 25 der 45 Kinder wurden durch einen Pflegedienst unterstützt. Ein Pflegedienst war durchschnittlich im Alter von 24 Monaten bewilligt worden, in einzelnen Fällen aber auch deutlich später. In einem Großteil der Fälle konnten die bewilligten Stunden auch vom Pflegedienst durchgeführt werden, in einigen Fällen wurde die Mehrheit der bewilligten Stunden durchgeführt und in drei Fällen konnte deutlich weniger als die Hälfte durch den Pflegedienst geleistet werden.

Neun Kinder erhielten Pflege über das persönliche Budget, durchschnittlich seit einem Alter von ca. drei Jahren.

Etwas mehr als die Hälfte der Kinder war bereits an ein SAPPV-Team angebunden. Davon hatten 13 Kinder im vergangenen Quartal Unterstützung erhalten und bei elf Kindern wurde diese im letzten Quartal pausiert.

Dreiundzwanzig von 45 Kindern hatten bereits mindestens einen Aufenthalt im Kinderhospiz. Durchschnittlich hatten diese in ihrem Leben bereits vier Aufenthalte im Kinderhospiz verbracht.

5.5.4 Kindergarten

Ein Drittel der Kinder waren noch nicht fremdbetreut, 30 Kinder waren bereits fremdbetreut. In einem Fall gaben die Eltern an, dass eine Fremdbetreuung ihres Kindes lebenslang unmöglich gewesen sei.

Das Alter bei Kindergarteneintritt lag im Durchschnitt bei knapp drei Jahren, die durchschnittlichen Betreuungsstunden pro Tag im Kindergarten lagen bei 6,5 Stunden. Die Mehrheit der Kinder (16) besuchte einen Schulkindergarten für körperlich und geistig behinderte Kinder. Zwölf Kinder besuchten einen Regelkindergarten und jeweils ein Kind ein Blindeninstitut und den inklusiven Kindergarten der Lebenshilfe. Zwölf Kinder benötigten eine Begleitperson, davon acht eine Integrationshilfe und vier eine Pflegekraft.

5.5.5 Schule

Schulpflichtig waren bereits 21/45 Kindern. Das Alter bei Schuleintritt lag im Durchschnitt bei sieben Jahren, die durchschnittlichen Betreuungsstunden pro Tag in der Schule lagen bei sieben Stunden. Vierzehn Kinder besuchten eine Förderschule, drei Kinder befanden sich inklusiv in einer Regelschule, ein Kind besuchte das Blindeninstitut. Zwölf Kinder hatten in der Schule eine Begleitperson, davon acht eine Pflegekraft und vier eine Integrationshilfe.

In einem Fall bemerkten Eltern in den ergänzenden Angaben, dass ihr Kind sehr vom gemeinsamen Unterricht mit gesunden Mitschülerinnen und Mitschülern profitiert habe.

5.6 Hilfsmittelversorgung

Die Annahme von Hilfsmitteln ist anfangs sicherlich nicht einfach, da man sich hiermit eingestehen muss, dass das eigene Kind zusätzliche Unterstützung im Alltag benötigt. Daher sollte jede Familie hier in ihrem eigenen Tempo vorwärts gehen und schauen, was sie brauchen und was für ihre Situation weniger passend erscheint. Zusätzlich fällt es den erkrankten Kindern anfangs häufig schwer, neue Hilfsmittel (wie beispielsweise einen speziellen Sitz) anzunehmen, da diese als ungewohnt und ggf. einschränkend empfunden werden. Daher ist eine langsame Gewöhnung an alle Neuerungen sinnvoll. Von Krankenkassen oder anderen Stellen, welche die Hilfsmittel genehmigen bzw. finanzieren, sollte man sich nicht zu schnell mit Pauschalaussagen wie „in diesem Alter gibt es noch keinen Rehauggy“ oder „das Dach für den Buggy müssen Sie selber zahlen“ abspeisen lassen. Auch wenn es anfangs nervenaufreibend und zeitraubend wirkt, so lohnt es sich insbesondere bei teureren Anschaffungen, sich zunächst zu informieren (Forum, Rat von Physiotherapeuten oder anderen Professionellen einholen) und dann mittels Widersprüchen und Hartnäckigkeit an den eigenen Forderungen dran zu bleiben. Es sollte darauf geachtet werden, dass genau das Hilfsmittel (mit allem erforderlichen Zubehör!) auf dem Rezept verordnet wird, was dem eigenen Bedarf am besten entspricht. Alles, was im Nachhinein ergänzt oder verändert werden soll, ist bei der Krankenkasse sonst wieder ein eigener Genehmigungsvorgang, verzögert den Prozess und kann (durch eine erneute Prüfung) abgelehnt werden.

Zur **Standardversorgung** kleinere Kinder gehörte: Therapiestuhl, Rehauggy, Badeliege, Autositz (Reboarder auch für Rehabedarf möglich)

Später: Rollstuhl, Pflegebett, Lifter

Daten der aktuellen Natural History Study

Es standen 21 Ankreuzmöglichkeiten zur Auswahl, davon waren 16 Hilfsmittel klar bezeichnet (siehe Abb. 14) während fünf Ankreuzoptionen als „Sonstige“ bezeichnet waren und die Eltern hier weitere Hilfsmittel selbst eingeben konnten. Auf die 21 Ankreuzoptionen

bezogen, benötigten die Kinder im Mittel acht Hilfsmittel. Manche Kinder waren (noch) nicht auf Hilfsmittel angewiesen, die maximale Anzahl war 17. Die meisten Kinder benötigten zwischen vier und elf Hilfsmitteln.

Erklärung zu Abb. 14 am Beispiel des Therapiestuhls: 42 von 52 Kindern besaßen jemals einen Therapiestuhl. Bei 36 dieser Kinder war der Therapiestuhl im letzten (Lebens-)Jahr mindestens einmal wöchentlich in Gebrauch.

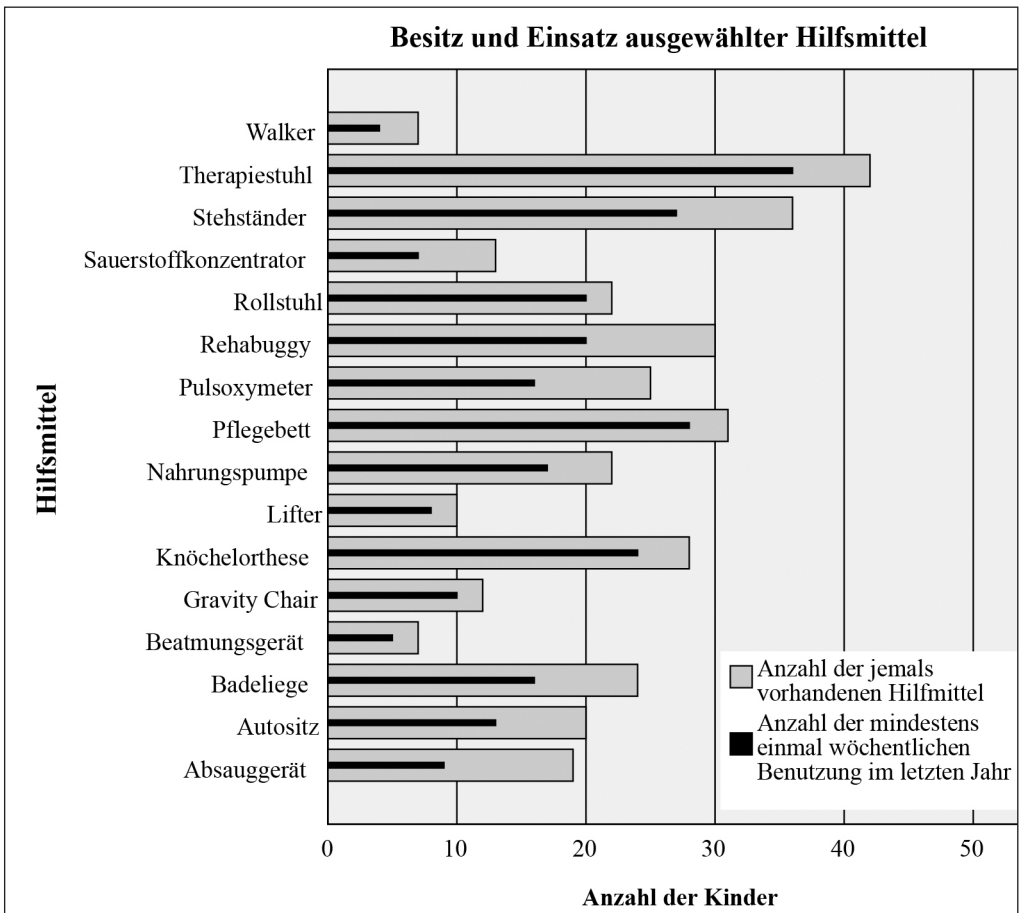


Abb. 14: Besitz und Einsatz ausgewählter Hilfsmittel

5.7 Heilmittel

Daten der aktuellen Natural History Study

Alle Kinder hatten Krankengymnastik erhalten. Mehrheitlich hatten die Kinder Krankengymnastik nach Vojta und Bobath erhalten, gefolgt von ausschließlich Krankengymnastik nach Bobath. Nur wenige Kinder hatten allein Krankengymnastik nach Vojta erhalten.

Das am zweithäufigsten in Anspruch genommene Heilmittel war die heilpädagogische Frühförderung (33/52) gefolgt von Logopädie (30/52), Sehfrühförderung (25/52) und Ergotherapie (22/52). 6 Kinder erhielten außerdem tiergestützte Therapie, jeweils 5 Osteopathie und Musiktherapie und zwei Kinder Schwimmen. Nicht mehr durchgeführt wurde am häufigsten die heilpädagogische Frühförderung (24/33), gefolgt von der Sehfrühförderung (16/25) und Logopädie (14/30). Krankengymnastik und Ergotherapie wurden Mehrheitlich fortgesetzt. Gründe für das Beenden der heilpädagogischen Frühförderung waren, dass diese bei Kindergarteneintritt nicht mehr bezahlt wird bzw. es sich um keine Leistung für Schulkinder handelt. Gleiches galt für die Sehfrühförderung. Die Gründe für das Beenden der Logopädie waren mannigfaltig, darunter mangelnder Erfolg, keine Möglichkeit für Hausbesuche oder die nun fehlende Notwendigkeit.

6 Entwicklung eines an PCH2 erkrankten Kindes

Kindliche Entwicklung wird häufig in verschiedene Bereiche (Grob- und Feinmotorik, Sprache und Kognition, sowie soziale-emotionale Entwicklung) unterteilt. Anhand von Studien wurden Durchschnittsalter, zu denen spezifische Entwicklungsschritte, sogenannte Entwicklungs-Meilensteine, erreicht sein werden, etabliert. Allerdings entwickelt sich jedes Kind in seinem eigenen Tempo. Leichte Abweichungen in die eine oder andere Richtung sind daher völlig normal. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen bei der Kinderärztin oder beim Kinderarzt wird darauf geachtet, ob die Entwicklung eines Kindes im normalen Bereich verläuft (üblicherweise

werden dazu die 90% Perzentilen herangezogen) oder ob einzelne Bereiche spezieller Förderung bedürfen.

In der Literatur wurde früher oft zusammenfassend festgestellt, dass Kinder mit PCH2 keine Entwicklungsfortschritte machen (5,15). Die erste natürliche Verlaufsstudie konnte bereits zeigen, dass Kinder mit PCH2, wenn auch in der motorischen und kognitiven Entwicklung stark eingeschränkt, doch gewisse Meilensteine erreichen können, wenn auch sehr verzögert. So wurde der Meilenstein der Kopfkontrolle von über der Hälfte der erkrankten Kinder erlernt, allerdings zumeist nicht im Sinne der Kopfkontrolle bei gesunden Kindern, welche reproduzierbar und durch Lageveränderungen hindurch konstant bleibt. Bei vielen Kindern mit PCH2 aber war eine kurzzeitige Kopfkontrolle und ein Drehen des Kopfes in eine bestimmte Richtung durchaus vorhanden. Auch der Meilenstein des Drehens wurde von einer Vielzahl der an PCH2 erkrankten Kinder erreicht, ebenso zeigten viele Kinder den Versuch, nach angebotenen Dingen zu greifen. Komplexere Fähigkeiten wurden jedoch nur von wenigen an PCH2 erkrankten Kinder erreicht. So war das freie Sitzen, die Fortbewegung in Bauchlage oder das gezielte und sichere Greifen nur einer geringen Anzahl erkrankter Kinder möglich.

Im Hinblick auf die kognitive Entwicklung reagierten viele PCH2-Kinder auf Bezugspersonen mit einer Reaktion des Erkennens, zeigten ein soziales Lächeln und fixierten und verfolgten kontrastreiche Gegenstände mit den Augen. Auch reagierten sie auf Geräusche und konnten sich mit Lauten verständigen. Nur wenige erreichten jedoch den Meilenstein des Äußerns spezifischer Wörter.

Festzuhalten ist auch, dass das freie Gehen oder Sprechen in ganzen Sätzen nie erreicht wurde, auf der anderen Seite aber nur etwa 10% der Kinder solche erlernten Fähigkeiten später wieder verloren. Da in der Literatur oft nur von fehlender Entwicklung gesprochen wird, waren dies wesentliche Erkenntnisse.

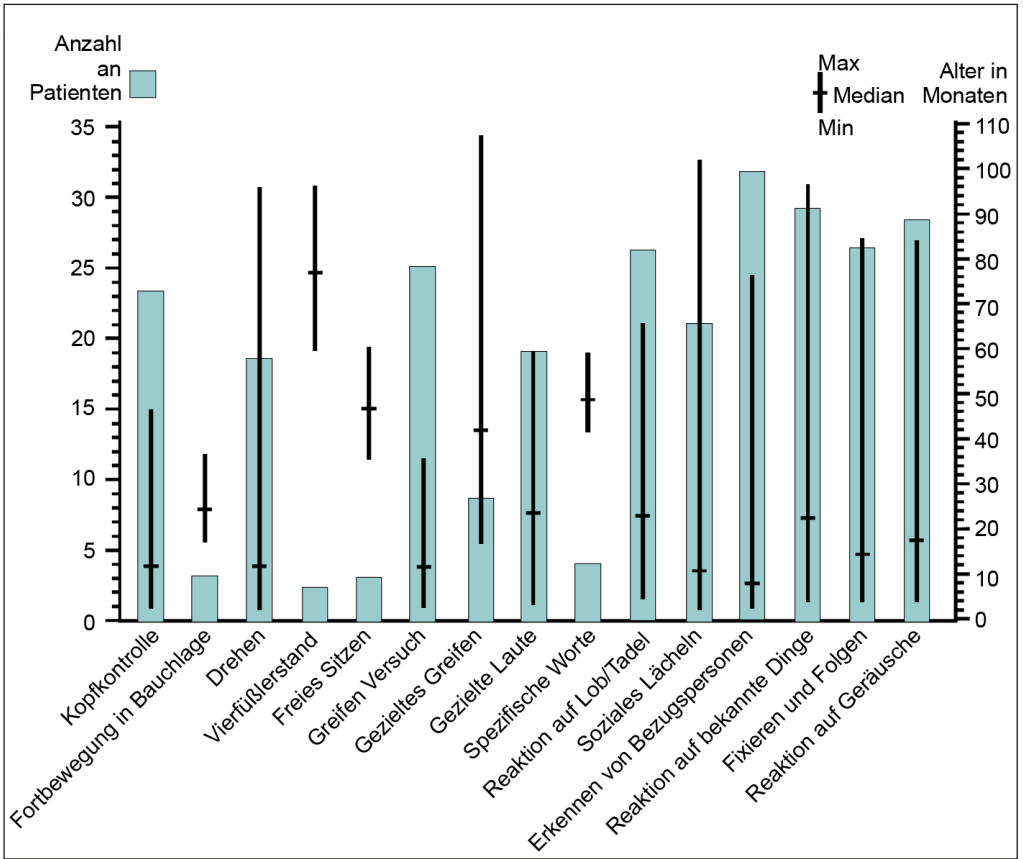


Abb. 15 (entnommen aus der ersten Elternbroschüre):
Erlernte Fähigkeiten in Abhängigkeit von Anzahl der Kinder und Alter

Daten der aktuellen Natural History Study

Tab.: Angaben zur motorischen Entwicklung		
Fähigkeit	Wie viele Kinder haben es erlernt? (Angabe in % und absoluter Anzahl)	Alter in Monaten, in dem die Fähigkeit erlernt wurde (Angabe des medianen Alters)
Greifversuch	69 % (45/65)	12
Kopfkontrolle	65 % (42/65)	9,5
Drehen	48 % (31/64)	12
Gezieltes Greifen	35 % (23/65)	16,5
Fortbewegung in Bauchlage	14 % (9/65)	18
Vierfüßlerstand	11 % (7/65)	19,5
Freies Sitzen	6 % (4/65)	32

Die erfragten Daten (siehe obige Tabelle) zeigen, dass die motorische Entwicklung der Kinder mit PCH2 sehr eingeschränkt ist, aber sie unterstreichen auch, dass es nicht richtig ist, dass Kinder mit PCH2 keine Entwicklungsfortschritte machen. Trotz der schweren Bewegungsstörung gewinnen zwei Drittel der Kinder eine Kopfkontrolle und in der Hälfte wird berichtet, dass sie sich drehen können, wenige sogar sich in Bauchlage fortbewegen können oder zum Sitzen kommen. Letzteres ist allerdings selten und ein Stand, bzw Gehen (auch mit Halt) wurde nie berichtet. Aber mehr als zwei Drittel der Kinder versuchen zu greifen, wobei nur ein Drittel dies tatsächlich umsetzen kann. Dies weist darauf hin, dass ihre kognitive Entwicklung, ihr Interesse an der Umwelt besser ist, als es die schwer eingeschränkte motorische Entwicklung annehmen lässt.

Dies zeigen auch die Daten zur Kommunikation und Kontakt (Tabelle Angaben zur Kommunikation). Fast alle Kinder erkennen ihre Bezugspersonen und zeigen ihnen ein Lächeln, reagieren auf bekannte Dinge. Fast 90 % fixieren und 4/5 folgen mit den Augen. Aber

man muss hier geduldig sein, da es erst im Schnitt am Ende des ersten Lebensjahres beobachtet wird. Auch bezüglich einer Sprachentwicklung (Tabelle Angabe zur Sprache) ist wichtig festzuhalten, dass etwa die Hälfte der Kinder spezifische Laute benutzt, um etwas auszudrücken, wenn auch gezielte Wörter nur bei wenigen Kindern und im Schnitt später beobachtet wurden (im dritten Lebensjahr).

Tab.: Angaben zur Kommunikation, Kontakt		
Fähigkeit	Wie viele Kinder haben es erlernt? (Angabe in % und absoluter Anzahl)	Alter in Monaten, in dem die Fähigkeit erlernt wurde (Angabe des medianen Alters)
Erkennen von Bezugspersonen	94 % (61/65)	6
Reaktion auf bekannte Dinge	88 % (57/65)	12
Fixieren	86 % (56/65)	10,5
Soziales Lächeln	85 % (55/65)	8
Augenfolgen	80% (52/65)	12
Reaktion auf Geräusche	77 % (50/65)	12
Reaktion auf visuelle Reize	94 % (49/52)	4,5

Tab.: Angaben zur Sprache		
Fähigkeit	Wie viele Kinder haben es erlernt? (Angabe in % und absoluter Anzahl)	Alter in Monaten, in dem die Fähigkeit erlernt wurde (Angabe des medianen Alters)
Reaktion auf Lob/Tadel	69,2% (45/65)	19
Spezifische Laute	48 % (31/65)	18
Spezifische Worte	12 % (8/65)	30

Die folgende Abbildung zeigt, wie viele Kinder welche motorischen Fähigkeiten wann erreicht haben.

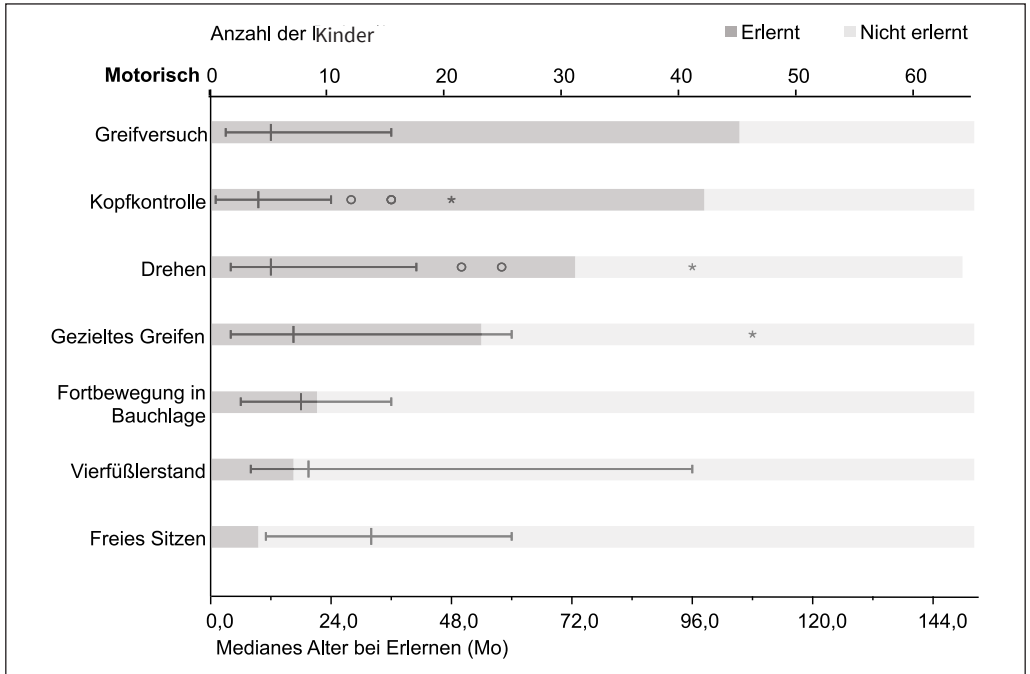


Abb.16: Anzahl der Kinder, welche motorische Fähigkeiten wann erreicht haben.

Dieselbe Art der Darstellung zeigt Entwicklungsschritte der sprachlich-kognitiven Entwicklung.

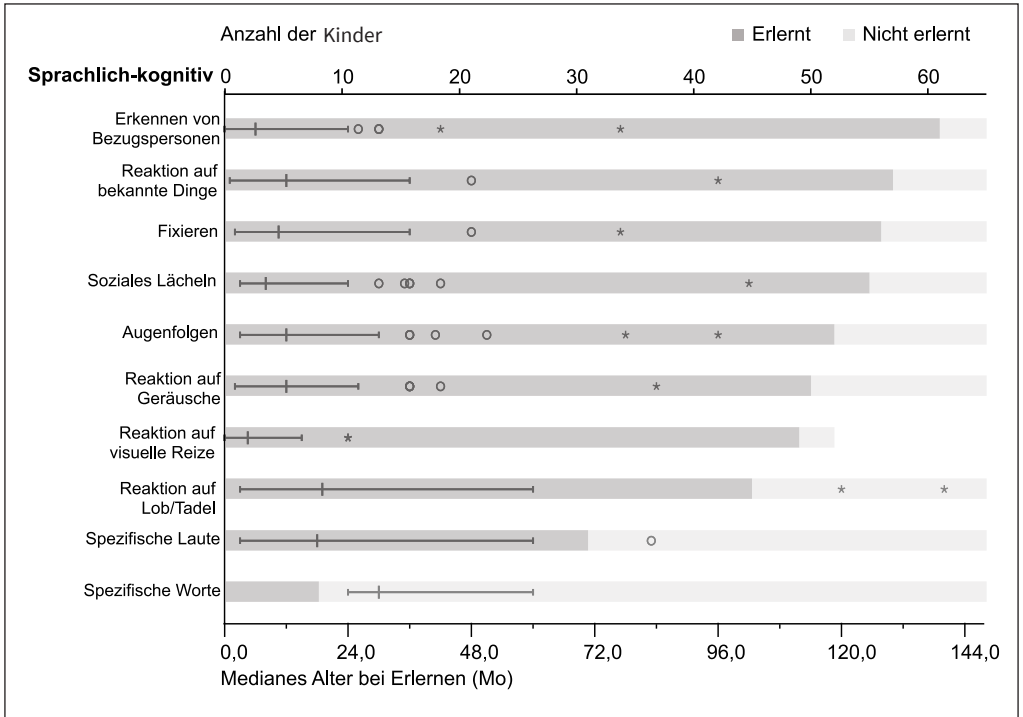


Abb.17: Anzahl der Kinder, welche sprachlich-kognitiven Fähigkeiten wann erreicht haben.

6.1 Gedeihen von an PCH2 erkrankten Kindern

Das Wachstum von Kopf und Körper eines Kindes sowie seine Gewichtszunahme können anhand sogenannter Perzentilen verfolgt werden. Hierbei wird auf der x-Achse das Alter und auf der y-Achse beispielsweise der Kopfumfang dargestellt. Bei den Perzentilen handelt es sich um Prozentangaben, mit Hilfe derer der Kopfumfang eines individuellen Kindes in Bezug auf die Werte der Altersgenossinnen und -genossen dargestellt wird. Wenn ein Kind mit seinem Kopfumfang auf der 50. Perzentile liegt, dann heißt das, dass 50 % aller anderen Kinder einen kleineren und 50 % einen größeren Kopfumfang haben. Werte unterhalb der dritten bzw. über der 97. Perzentile gelten als klar auffällig und können auf Erkrankungen hinweisen.

Kinder mit PCH2 befinden sich bei der Geburt von den Körpermaßen her meist noch im Normbereich, wobei der Kopfumfang häufig schon bei Geburt relativ klein ist. Im Verlauf der ersten Lebensjahre fallen sie durch eine geringere Zunahme der Körpermaße häufig auf den Bereich unterhalb der dritten Perzentile ab. Dies gilt in allen Fällen für den Kopfumfang; die Kinder entwickeln also eine sekundäre progrediente (=zunehmende) Mikrozephalie. In vielen Fällen liegen mit der Zeit auch Gewicht und BMI unterhalb der dritten Perzentile [12].

Daten der aktuellen Natural History Study

Aufgrund der starken Abweichung vom Gedeihen gesunder Kinder ist die individuelle Entwicklung der Körpermaße eines an PCH2 erkrankten Kindes nur schwer mit Hilfe der Perzentilen gesunder Kinder zu beurteilen. Aus diesem Grund wurden PCH2-spezifische Perzentilen erstellt. Eine Unterscheidung der Perzentilen von Mädchen und Jungen mit PCH 2 konnte aufgrund weniger Werte nur bis zu einem Alter von zwei Jahren vorgenommen werden. Die geschlechtsspezifischen Perzentilen wurden jeweils mit Referenzwerten eines gesunden Normkollektives verglichen; diese Vergleichsdaten stammen aus der KiGGs Studie von 2013 und wurden freundlicherweise vom Robert-Koch-Institut zur Verfügung gestellt.

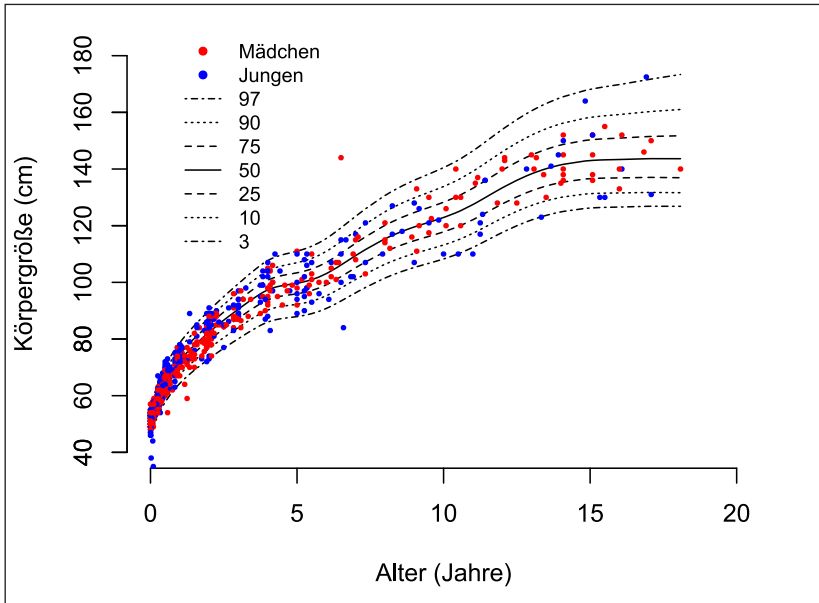


Abb. 18: Perzentilen Größe PCH2

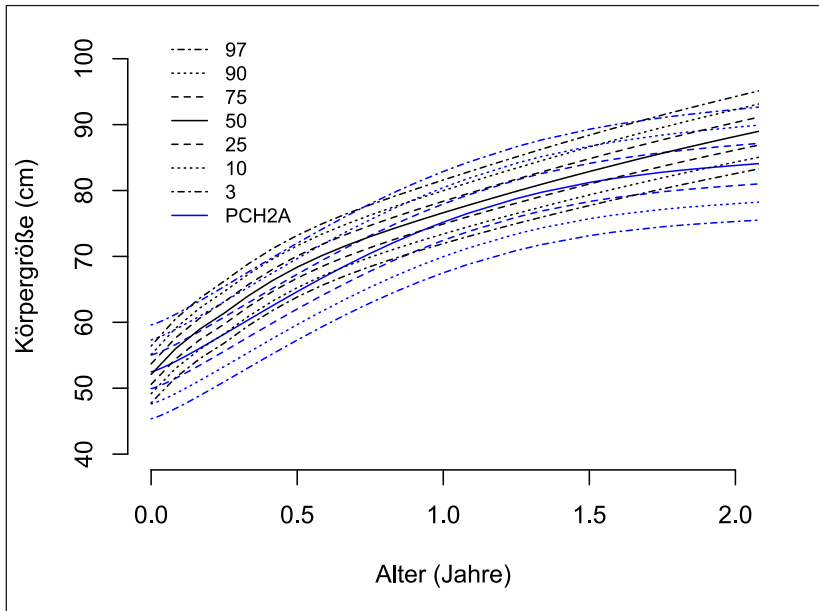


Abb. 19: Perzentilen Größe für Jungen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Jungen

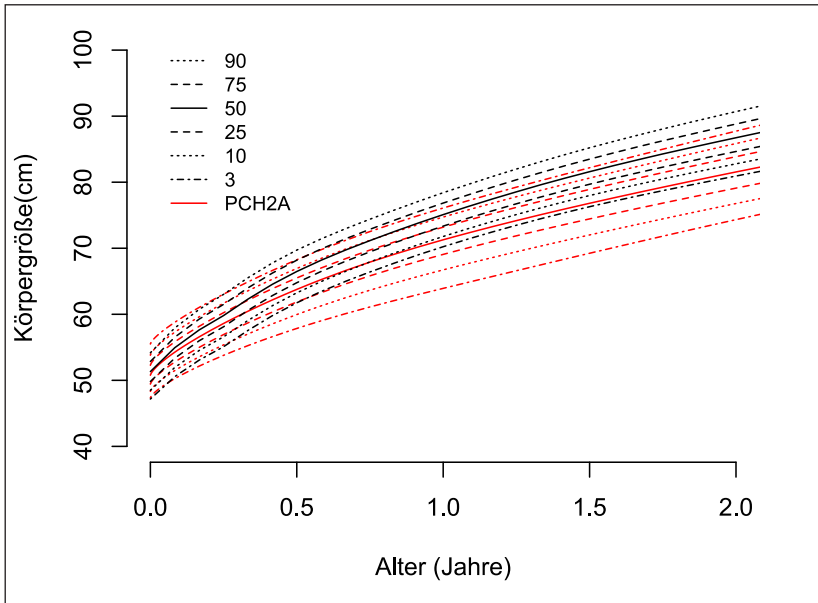


Abb. 20: Perzentilen Größe für Mädchen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Mädchen

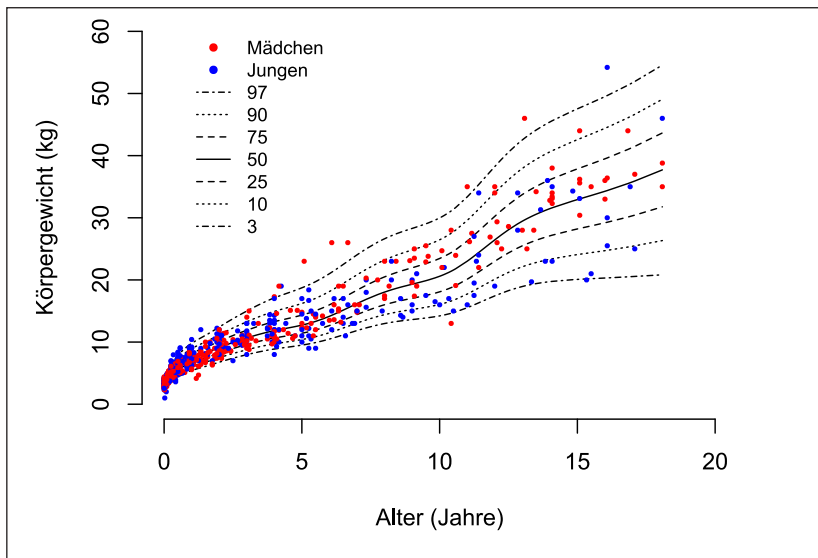


Abb. 21: Perzentilen Gewicht PCH2

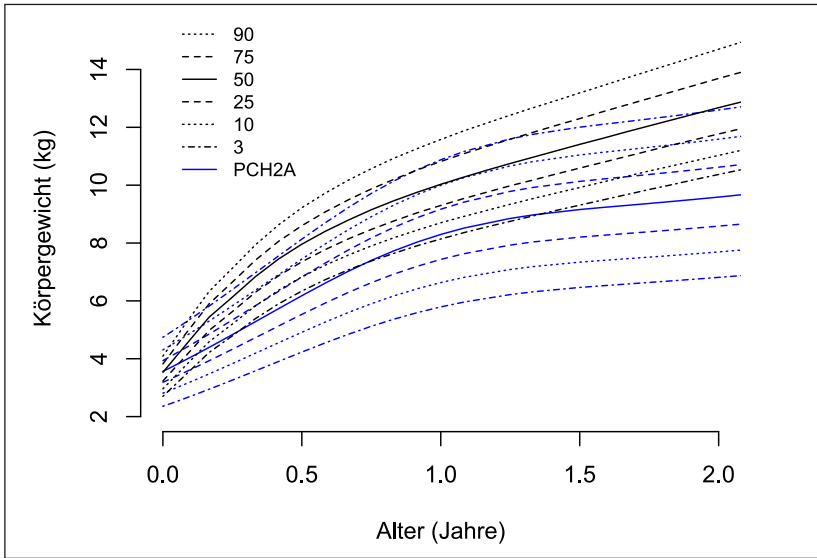


Abb. 22: Perzentilen Gewicht für Jungen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Jungen

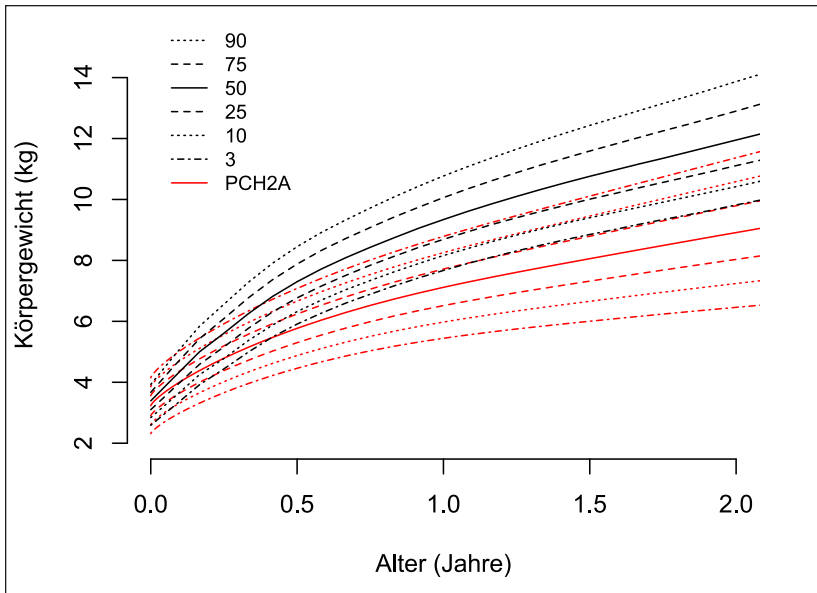


Abb. 23: Perzentilen Gewicht für Mädchen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Mädchen

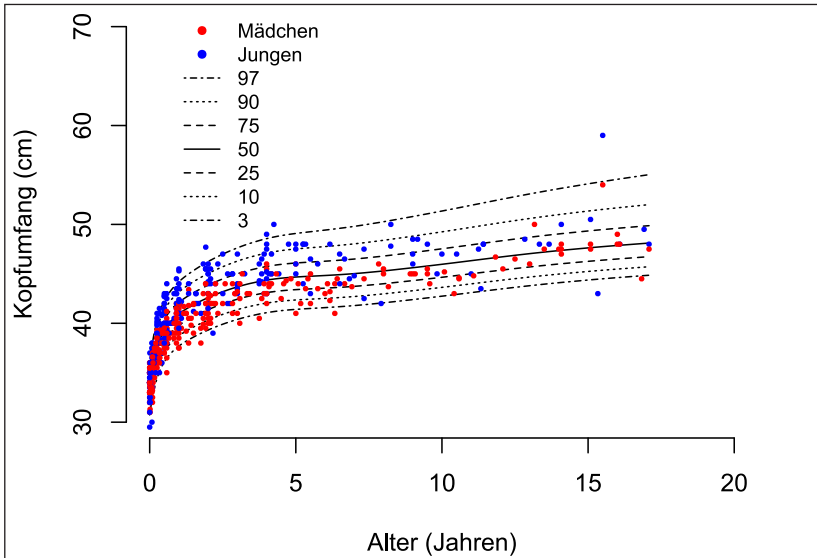


Abb. 24: Perzentilen Kopfumfang PCH2

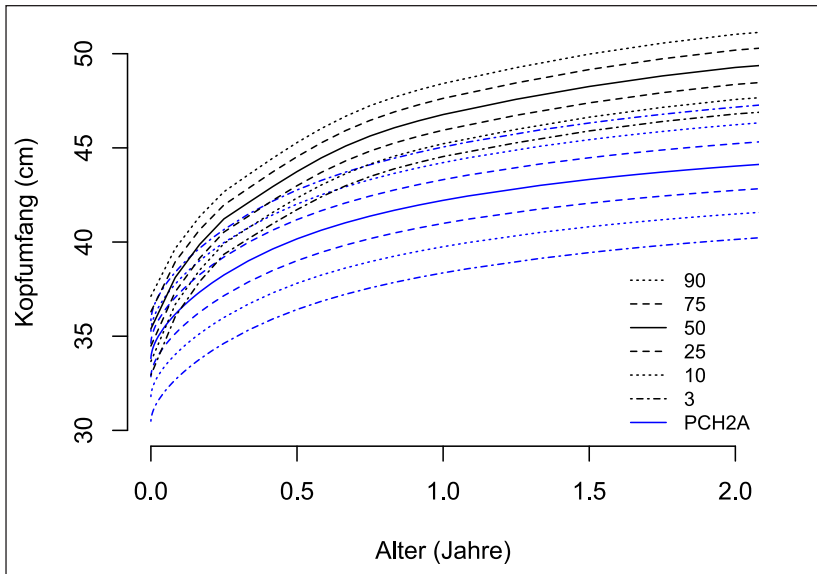


Abb. 25: Perzentilen Kopfumfang für Jungen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Jungen

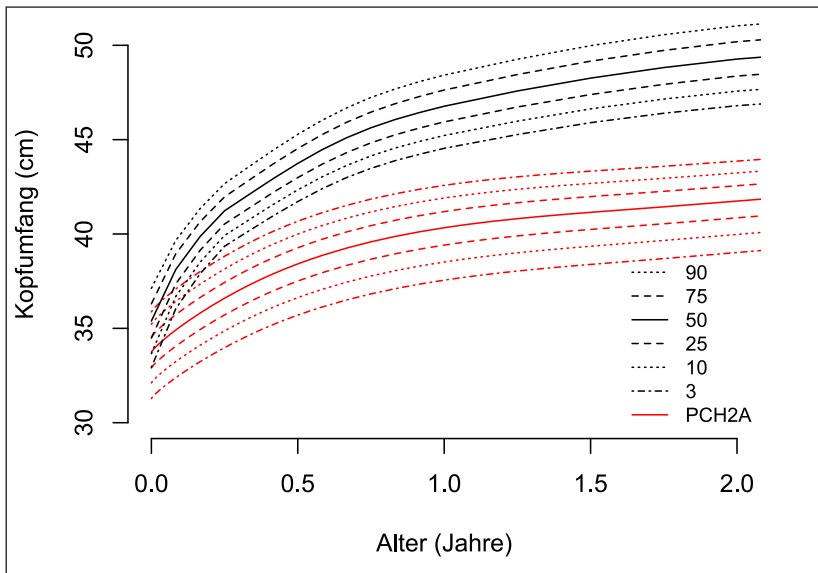


Abb. 26: Perzentilen Kopfumfang für Mädchen mit PCH2 im Vergleich zu gesunden Mädchen

Die vorliegenden Daten unterstreichen die Ergebnisse früher durchgeführter Untersuchungen.

Während bei der Geburt viele PCH2-Kinder im Hinblick auf Größe und Gewicht noch im Normbereich liegen, fällt die Zunahme im Verlauf geringer als altersüblich aus. Dies trifft stärker auf das Gewicht als auf das Längenwachstum zu. Bis zum Alter von 2 Jahren fällt die 50. Perzentile des Größenwachstums im Gegensatz zu der für die Gewichtszunahme nicht in den pathologischen Bereich ab (also nicht unter die 3. Perzentile der gesunden Vergleichsgruppe).

Die Kinder zeigen eine ausgeprägte und fortschreitende Mikrozephalie. Einzelne Werte liegen zum Zeitpunkt der Geburt noch im unteren Normbereich, im Verlauf tritt aber immer ein unzureichendes Wachstum des Kopfes auf.

Mithilfe der vorliegenden Daten stehen nun erstmals Perzentilen für das Wachstum von Kopfumfang, Körpergröße und Gewicht von an PCH2 erkrankten Kindern zur Verfügung, anhand derer sich das Gedeihen der Kinder deutlich besser beurteilen lässt als durch den Vergleich mit Perzentilen gesunder Kinder [25].

6.2 Pubertät bei Kindern mit PCH2

Die Pubertät ist eine Zeit der Veränderung. Aus dem Kind wird ein Erwachsener, körperlich und seelisch. Mit Beginn der Sexualhormonproduktion beginnt sich der Körper der Jugendlichen zu verändern.

Im Laufe der Pubertät bilden sich die sekundären Geschlechtsmerkmale. Zusätzlich kommt es zu Wachstumsschüben und einhergehend mit den zahlreichen körperlichen und hormonellen Veränderungen zu emotionalen Berg- und Talfahrten und Verunsicherungen.

Bei Mädchen beginnen die Brust und die Schambehaarung zu wachsen (Thelarche und Pubarche), Vagina und Uterus reifen aus und es kommt zur ersten Menstruation (Menarche). Diese findet zumeist zwei bis drei Jahre nach Beginn der Pubertät statt.

Bei Jungen vergrößert sich das Hodenvolumen, Schambehaarung, Penis und Muskelmasse wachsen, es kommt zu ersten (nächtlichen) Ejakulationen und zum Stimmbruch.

Der zeitliche Beginn der Pubertät ist neben genetischen von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig. So zum Beispiel vom Gesundheits- und Ernährungszustand oder auch emotionalem Stress. In der Regel beginnt die Pubertät bei Mädchen im Alter von circa elf Jahren, bei Jungen mit 13 Jahren.

Von einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung spricht man, wenn sich die äußeren Sexualmerkmale bei Mädchen bereits vor dem vollendeten achten Lebensjahr, bei Jungen vor dem vollendeten neunten Lebensjahr entwickeln.

Eine verzögerte Pubertätsentwicklung liegt vor, wenn bei Mädchen bis zum 13. Lebensjahr, bei Jungen bis zum 14. Lebensjahr keine Pubertätsmerkmale vorhanden sind.

Bei behinderten Kindern kommt es vor, dass sie entweder deutlich zu früh oder zu spät in die Pubertät kommen. Aber auch wenn die Pubertät zeitgerecht eintritt, stellt sie die pflegenden Bezugspersonen nochmal vor ganz neue Herausforderungen.

Pflegerisch müssen nun neue Aspekte mitbedacht werden, orthopädische Probleme wie beispielsweise eine Skoliose können sich durch einen Wachstumsschub verschlechtern, bestehende Symptome können sich durch die körperlichen und seelischen Veränderungen ebenfalls verändern. Beispielsweise können epileptische Anfälle häufiger oder weniger häufig auftreten.

Bei behinderten Mädchen, welche sich nicht ausreichend verständlich machen können, müssen nun auch Menstruationsschmerzen als Gründe für Unruhe mitbedacht werden. Hinzu kommen die Aspekte der seelischen Entwicklung und der Selbstbestimmung der behinderten Jugendlichen.

Daten der aktuellen Natural History Study

Insgesamt wurden die Daten von 52 Kindern im Hinblick auf die Pubertät erhoben. Von den 52 Kindern waren 12 Kinder bereits 12 Jahre oder älter. Im Hinblick auf eine vorzeitige Pubertätsentwicklung, einen Hodenhochstand oder eine Häufung epileptischer Anfälle vor der Pubertät zeigten 69,2% der Kinder keine Auffälligkeiten.

Von den insgesamt 26 Jungen hatten 42,5% einen Hodenhochstand.

Von den 15 Kindern, die bereits 12 Jahre (oder älter) waren, zeigten 33,3% eine Häufung epileptischer Anfälle während der Pubertät.

In 3,8% der Fälle kam es zu einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung (Jungen vor dem neunten Lebensjahr, Mädchen vor dem achten Lebensjahr).

Eine verzögerte Pubertätsentwicklung wurde in lediglich einem Fall beobachtet.

In offenen Antworten wurde in mehreren Fällen von krampfartigen Menstruationsbeschwerden der Töchter berichtet; in einem Fall lies die Unruhe des Kindes nach der abgeschlossenen Pubertät nach.

7 Zusammenfassung

Diese Broschüre fasst Daten einer zweiten, erweiterten Studie zum natürlichen Verlauf der PCH2 zusammen und beschreibt nicht nur die wesentlichen Aspekte der Erkrankung, sondern berichtet auch über die Erfahrung der befragten Familien, wie sie damit zurechtkommen, welche Tipps sie für andere Betroffene geben können. So geben z.B. detaillierte Medikamentenlisten die Erfahrung mit der symptomatischen Behandlung wider, die als Grundlage für das Krankheitsmanagement dienen können. Da Kinder mit PCH2 große Ernährungs- und Wachstumsprobleme haben, wurden auch PCH2 spezifische Perzentilenkurven für Gewicht, Länge und Kopfumfang erstellt, an denen man sich orientieren kann.

PCH2 ist ein autosomal rezessiv vererbtes Krankheitsbild, verursacht durch Veränderungen im TSEN54 Gen. Das Krankheitsbild der Kinder mit PCH2 ist sehr schwer und betrifft viele Bereiche des täglichen Lebens. Neurologisch steht im Vordergrund eine schwere, dyskinetische Bewegungsstörung. Das bedeutet, dass die Kinder in ihren gezielten Bewegungsabläufen sehr beeinträchtigt sind und wenig motorisch lernen können und bedingt einen erheblichen Hilfsmittelbedarf. Etwa ein Drittel der Kinder entwickeln dystone Attacken, die meist schwierig behandelbar sind. Eine Epilepsie ist bei allen Kindern zu erwarten, sie tritt meist nach dem zweiten Lebensjahr auf, und die Anfälle sind schwer zu therapieren. Ausdruck der schweren Gehirnerkrankung ist auch ein sehr unterdurchschnittliches Kopfwachstum (Mikrozephalie). Trotzdem entwickeln die meisten Kinder einfache kognitive und kommunikative Fähigkeiten. Auch nicht neurologische Symptome tragen wesentlich zur Schwere der Erkrankung und zum Versorgungsaufwand bei. Dazu gehören ausgeprägte Ernährungsprobleme, die oft eine PEG notwendig machen, ebenso ein gastroösophagealer Reflux, der nicht nur medikamentös, sondern z. T. operativ behandelt werden muss. Entsprechend ist das Wachstum deutlich unterdurchschnittlich. Schwere Schlafprobleme und häufige Infekte sind ebenfalls charakteristisch und bestimmen wesentlich den Betreuungsaufwand. Die Lebenserwartung ist vermindert, aber es ist beschrieben, dass auch das dritte Jahrzehnt erreicht werden kann.

8 Abkürzungen und Erläuterung von Fachbegriffen

Apnoe = Aussetzen der Atmung

Entwicklungsretardierung = Entwicklungsverzögerung/- rückstand

gastroösophagealer Reflux = Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre

Hyperthermie = Überwärmung des Körpers

Hypothermie = Unterkühlung des Körpers

Mikrozephalie = zu geringer Kopfumfang

Muskeltonus = Spannungszustand der Muskulatur

muskuläre Hypertonie = zu hoher Muskeltonus

muskuläre Hypotonie = zu niedriger Muskeltonus

Neonatalperiode = 1.-28. Lebensstag

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

Pneumonie = Lungenentzündung

Polyhydramnion = zu große Menge an Fruchtwasser

Rhabdomyolyse = Auflösung von Muskelfasern, Muskelschwund

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

9 Literaturverzeichnis

1. Krause F. Über einen Bildungsfehler des Kleinhirns und einige faseranatomische Beziehungen des Organs. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1928; 119: 788-815
2. Pfeiffer J, Pfeiffer RA. Hypoplasia ponto-neocerebellaris. J Neurol 1977; 215: 241-251
3. Barth PG, Vrensen GFJM, Uylings HBM, Oorthuys JWE, Stam FC. Inherited syndrome of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. J Neurol Sci 1990; 97: 25-42
4. Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Wetermann MA, Fluiter K, te Beek ET, Aronica E, van der Knaap MS, Hohne W, Toliat MR, Crow YJ, 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 LS, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie CD, Battini R, Hennekam RC, Grillo E, Beemer FA, Stoets LM, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. Nat Genet 2008; 40 (9): 1113-1118.

5. Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, van Ruisen F, Brockmann K, Bernert G, Writzl K, Ventura K, Cheng EY, 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 WB, Baas F, Poll-The BT. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2011; 134(Pt 1): 143-156.
6. Van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):92
7. Barth PG, Aronica E, de Vries L, Nikkels PG, Scheper W, Hoozemans JJ, Poll-The BT, Troost D. Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 2007; 114(4): 373-386
8. Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, Gubser-Mercati D, Schmitt Mechelke T, Krägeloh-Mann I, Boltshauser E. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11 (3): 146-152
9. Ekert K, Groeschel S, Sánchez Albusua I, Frölich S, Dieckmann A, Engel C , Krägeloh-Mann I. Brain morphometry in Pontocerebellar Hypoplasia Type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1): 100
10. Rüschi ChT, Bölsterl BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach *The Cerebellum* 2020; 19:569–582
11. <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS607596>
12. Sánchez-Albusua I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:70, 1-11.
13. Graham JM, Jr., Spencer AH, Grinberg I, Niesen CE, Platt LD, Maya M, Namavar Y, Baas F, Dobyns WB. Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? *Am J Med Genet* 2010; 152A(9): 2268-2276
14. Tortora M, Spaccini L, Lanna M, Zambon M, Izzo G, Parazzini C, Righini A. TSEN54 Gene-Related Pontocerebellar-Hypoplasia and Role of Prenatal MR Imaging: Besides the Common Posterior Fossa Cystic Malformations. *The Cerebellum* 2023; 22:1023–1025
15. Barth P G, Blennow G, Lenard H-G, Begeer J H, van der Kley J M, Hanefeld F, Peters A C B, Valk J. The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2): Compiled data from 10 pedigrees. *Neurology* 1995; 45: 311-317
16. Böhmer CJ, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EG, Tuijnman HA, Voskuil JH, Devillé WL, Meuwissen SG. Gastroösophageale Refluxkrankheit bei geistig behinderten Menschen: Hinweise zur Diagnose und zur Wirkung der Omeprazol-Therapie. *J Gastroenterol.* 1997; 92(9): 1475-9:
17. Böhmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EC, Neuwissen SG. Omeprazol: Therapie der Wahl bei geistig behinderten Kindern. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998; 152(11): 1113-8:
18. Hassal E, Israel D, Hirte R, Radke M, Dalvåg Ein, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazol zur Behandlung der chronisch erosiven Ösophagitis bei Kindern: eine multizentrische Studie zu Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Dosisanforderung. Internationale pädiatrische Omeprazol-Studiengruppe. *J Pädiatr.* 2000; 137(6): 800-7

19. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Hirte R, Radke M, Marcon M, Dalvåg E in, Martin S, Behrens R, Koletzko S, Becker M, Drouin E, Göthberg G . Pharmakokinetik von oral verabreichtem Omeprazol bei Kindern. Internationale pädiatrische Omeprazol-Pharmakokinetikgruppe. *Bin J Gastroenterol.* 2000; 95(11):3101-6.
20. Janzarik W, Kraegelo-Mann I, Langer T, van Buiren M, Schaefer HE, Gerner P. Spasmodic abdominal pain and other gastrointestinal symptoms in Pontocerebellar hypoplasia type 2. *Neuropediatrics* 2021; 52:495–498
21. Jochum F. Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. In: Jochum F, editor. *Ernährungsmedizin Pädiatrie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 57–74
22. Barth PG, Ryan MM, Webster RI, Aronica E, Kan A, Ramkema M, Jardine P, Poll-The BT. Rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH-2). *Neuromuscul Disord* 2008; 18(1):52-58
23. Ammann-Schnell L, Groeschel S, Kehrer C, Frölich S, Krägeloh-Mann I. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families-a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):211.
24. Balogh B, Kovács T, Saxena AK. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. *World J Pediatr* 2019; 15(1):12–6.
25. Alice Kuhn, Maren Hackenberg, Anna-Lena Klauser, Antonia Herrmann, Julia Matilainen, Simone Mayer, Saskia Frölich, Ingeborg Krägeloh-Mann, Samuel Groeschel, Wibke G. Janzarik. Growth charts for pontocerebellar hypoplasia type 2A. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.06.23.24307757>.
26. Dötsch J, Schoener J. Infekte I: Atemwegserkrankungen. Infekte II: Magen-Darm-Grippe. In ‚Grosswerden, Gesundheit und Entwicklung in turbulenten Zeiten. Die ersten 10 Lebensjahre‘. DuMont, Köln, 2024, S. 157-167.
27. Kargl S, Deluggi S, Pumberger W. Gastrostomie im Kindesalter. *Paediatr. Paedolog. Austria* 2015; 50(5):192–5.

Wir bedanken uns bei allen Personen, die direkt oder indirekt zu den hier präsentierten Ergebnissen beigetragen haben, insbesondere bei Alice Kuhn, Saskia Fröhlich, Julia Matilainen, Ingeborg Krägeloh-Mann, und sowie allen, die bei der Erstellung dieser Patientenbroschüre mitgeholfen haben.

PCH2cure

Connecting Families
and Science

