

# CHECK-UP

# 04

## Editorial

**Sehr geehrte, liebe Kolleginnen und Kollegen,**

die übergeordnete Mitteilung dieses Rundbriefes ist die strukturelle Neuordnung der klinischen Kinder- und Jugendmedizin in Heidelberg. Wir sind seit dem 1. Januar 2007 ein Zentrum. Die fünf klinischen Abteilungen wurden als fünf Kliniken mit einem kaufmännischen Leiter/in, gemeinsamem Budget und klaren Strukturen vereint – vergleichbar dem Zentrum für psychosoziale Medizin des Universitätsklinikums Heidelberg. Diese organisatorische Neuausrichtung, die Fertigstellung des Neubaus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008 sowie mittelfristig der räumlich unmittelbar anschließende Neubau der Frauenklinik werden eine neue Qualität der Vernetzung mit der Geburtshilfe und den operativen Spezialdisziplinen fördern, insbesondere der dann ebenfalls integrierten Kinderchirurgie. Diese hervorragenden Voraussetzungen sind in direkter Zukunft mit einer Vielzahl von komplexen Aufgaben und Herausforderungen verbunden. Somit können wir die klinische Versorgung der gesamten konservativen und operativen Kinder- und Jugendmedizin in einem kooperativ arbeitenden Zentrum zusammen mit der Kinderchirurgie und anderen operativen Spezialabteilungen optimieren. Da die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und die Frauenklinik leider zeitlich versetzt fertig gestellt werden, werden wir in Etappen umziehen und für die Zwischenzeit organisatorische Kompromisse eingehen müssen. Hierfür bitten wir Sie nicht nur jetzt schon um Ihr Verständnis, sondern um positiv kritische Begleitung.



Prof. Dr. Georg F. Hoffmann  
Geschäftsführender Direktor des Zentrums  
für Kinder- und Jugendmedizin des  
Universitätsklinikums Heidelberg

Auch wenn schon jetzt und zukünftig noch zunehmend Arbeitskraft mit Planung und Vorbereitung der Umstrukturierungen und des bevorstehenden Umzuges gebunden ist, erfolgten und erfolgen in mehreren Gebieten unseres Faches wieder wichtige Weiterentwicklungen, die in diesem Newsletter dargestellt sind.

→ Gerade begonnen hat eine zweijährige Studie zur Früherfassung von Hochdruck und Nierenerkrankungen im Rahmen der Schuleingangsuntersuchungen.

→ Nach erfolgreicher Etablierung des inzwischen größten pädiatrischen Lebertransplantationszentrums in Süddeutschland in enger Zusammenarbeit mit dem Transplantationszentrum der Chirurgischen Universitätsklinik erscheint ein weiterer Ausbau der Lebertransplantation realistisch.

→ Die diagnostische, therapeutische und wissenschaftliche Arbeit an dem gesamten Spektrum der Anämien soll in Kooperation mit Ihnen zu einer Stärkung des ambulanten Bereiches führen.

→ Ausgehend von wissenschaftlichen Projekten bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickeln wir ein interdisziplinäres Versorgungskonzept für psychosomatisch und somatopsychisch erkrankte Kinder und Jugendliche im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin.

Die beiden letztgenannten Entwicklungen wurden durch erneute großzügige Spenden der Dietmar-Hopp-Stiftung, der Manfred-Lautenschläger-Stiftung sowie der Günter-Reimann-Dubbers-Stiftung ermöglicht. Beispiele für unmittelbare klinische Fortschritte aus aktuellen

Forschungsschwerpunkten sind die dargestellten neuen Verfahren für die Diagnostik und prognostische Weichenstellung bei der Mukoviszidose sowie potentiell für die Neuroprotektion bei der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des Neugeborenen.

Weitere Entwicklungen werden sicherlich folgen, Ihnen im Laufe dieses Jahr dargestellt und mit Ihnen gemeinsam diskutiert werden, so auf unseren ganztägigen Fortbildungen am 23. Juni sowie am 1. Dezember. Ich bitte Sie von Herzen um Fortschreibung Ihres engagierten regen Interesses an der gemeinsamen Weiterentwicklung unseres Faches und verbleibe mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Georg F. Hoffmann

## Inhalt

Mai 2007\_ 4. Ausgabe

Editorial \_\_\_\_\_ ①

Bluthochdruck-Screening \_ ②

Lebertransplantationsprogramm für Kinder \_\_\_\_\_ ④

Spezialsprechstunde für ungewöhnliche Anämien \_ ⑥

Neuer diagnostischer Schwerpunkt am Mukoviszidose-Zentrum \_ ⑧

Neuroprotektion bei Neugeborenen \_\_\_\_\_ ⑩

Termine \_\_\_\_\_ ⑫

# Bluthochdruck-Screening bei Vorschülern

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Gesundheitsamt starten  
Bluthochdruck-Screening bei Vorschülern



Bei 10000 Vorschulkindern im Rhein-Neckar-Kreis werden in den nächsten zwei Jahren Blutdruckmessungen durchgeführt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen 45 % aller Todesfälle in Deutschland. Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz/Kreislaufkrankungen. Über die Bedeutung der kindlichen Hypertonie wissen wir aber noch recht wenig. Landläufig wird angenommen, dass bei Kindern sekundäre, meist durch Nierenerkrankungen verursachte Hypertonieformen im Vordergrund stehen, während die „essentielle“ Hypertonie eine Erkrankung des Erwachsenenalters darstellt.

Möglicherweise wird die aktuelle Prävalenz der essentiellen Hypertonie im Kindesalter aber unterschätzt. Durch die „Adipositas-Epidemie“ der letzten Jahrzehnte werden in den Spezialambulanzen vermehrt Kinder mit behand-

lungsbedürftigem Bluthochdruck gesehen. Darüber hinaus mehren sich die Hinweise, dass die essentielle Hypertonie des Erwachsenen ihre Ursprünge im Kindesalter hat. Die Mehrzahl der Kinder mit erhöhten Blutdruckwerten im Kindesalter bleibt bis ins Erwachsenenalter hypertensiv, und jugendliche essentielle Hypertoniker können bereits als junge Erwachsene eine vorzeitige Arteriosklerose entwickeln.

Die Adipositas ist ein wichtiger und prinzipiell korrigierbarer, aber nicht der einzige Risikofaktor für eine essentielle Hypertonie. Etwa die Hälfte aller essentiellen Hypertoniker ist normalgewichtig. Häufig findet sich auch eine positive Familienanamnese. In diesen Fällen spielt vermutlich vor allem eine

genetische Veranlagung zu Bluthochdruck eine wichtige Rolle, aber auch eine intrauterine Mangelernährung kann zu einem persistierend erhöhten Blutdruckniveau und kardiovaskulären Risiko disponieren.

Der gesundheitserhaltende Wert einer konsequenten Normalisierung des arteriellen Blutdrucks durch abgestufte Interventionsprogramme ist im Erwachsenenalter unumstritten. Da die kumulative Zeitdauer eines unbehandelten Bluthochdrucks entscheidend für Manifestationsalter und Schweregrad der späteren kardiovaskulären Schädigung ist, könnte die frühzeitige Diagnostik und effektive Behandlung der essentiellen Hypertonie bereits im Kindesalter einen entscheidenden Bei-

# CHECK-UP

trag zur Erhaltung der kardiovaskulären Gesundheit leisten. Selbst bei der konservativen Annahme einer Hypertonieprävalenz von nur 1% muss beispielsweise im Rhein-Neckar-Raum von ca. 1000 kindlichen und jugendlichen Hypertonikern (ca. 60 pro Geburtsjahrgang) ausgegangen werden.

Es wäre daher einleuchtend, Blutdruckmessungen konsequent in pädiatrische Präventions-Programme zu integrieren. Bisher wird der Blutdruck bei den U-Untersuchungen zwar meist gemessen, die Werte jedoch meist nur im Praxisheft dokumentiert und nicht systematisch erfasst, da in den U-Heften kein Feld für den Blutdruck vorgesehen ist. Bei den amtsärztlichen Reihenuntersuchungen vor Einschulung wird der Blutdruck bislang noch nicht regelhaft gemessen. Als Gründe werden meist die technische Schwierigkeit, bei Kindern verlässliche Blutdruckwerte zu erhalten, unzulängliche Erfahrung des Assistenzpersonals mit der Auskultationstechnik und fehlende bzw. veraltete Normwerte angeführt.

Die meist angewandten Normwerte für europäische Kinder wurden vor über 25 Jahren erhoben und gelten als veraltet. Aktuellere Referenzdaten gibt es zwar für US-amerikanische Kinder; bei der weit höheren Adipositas-Prävalenz amerikanischer Kinder ist die Anwendung amerikanischer Perzentilen auf deutsche Kinder aber vermutlich nicht legitim. Auch wurden alle bisherigen Normwerte mittels der klassischen auskultatorischen Methode erstellt. Die sich in jüngster Zeit verbreitenden vollautomatischen, oszillometrisch messenden Messgeräte sind bisher nicht systematisch bei Kindern validiert worden; die Übertragbarkeit oszillometrischer Messwerte auf auskultatorisch gewonnene Perzentilen ist völlig unklar.

An der Sektion Pädiatrische Nephrologie (Leiter Prof. Dr. Franz Schaefer) am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

hat sich ein Kompetenzteam Kindliche Hypertonie unter Leitung von Frau PD Dr. Elke Wühl mit dem Ziel gebildet, durch methodische Grundlagenarbeit und systematische Screening-Programme das medizinische Fachwissen voranzubringen und das öffentliche Bewusstsein um die Problematik des Bluthochdrucks im Kindesalter zu verbessern.

In einem bundesweit einmaligen, von der Manfred-Lautenschläger-Stiftung und der Günter-Reimann-Dubbers-Stiftung geförderten Modellprojekt werden in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt Rhein-Neckar-Kreis in den nächsten zwei Jahren bei 10.000 Vorschulkindern Blutdruckmessungen durchgeführt.

Zusätzlich werden Risikofaktoren erfasst (z.B. Geburtsgewicht, BMI, Passivrauchen) und auf eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin getestet. Bei allen Kindern mit einem Blutdruck über der 90. Perzentile erfolgt nach 2-3 Wochen eine Wiederholungsmessung. Sollte auch bei der zweiten Untersuchung der Blutdruck über die 95. Perzentile erhöht sein, wird zur diagnostischen Sicherung eine ambulante 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. Auf diese Weise werden alle Vorschulkinder mit Bluthochdruck erfasst und gegebenenfalls einer Behandlung zugeführt. Gleichzeitig werden verlässliche Blutdruck-Normwerte für Vorschulkinder entwickelt. Für die Zukunft sind die Ausweitung des Programms auf alle pädiatrischen Altersgruppen und der Anschluss einer Longitudinalstudie zur Beurteilung des Blutdruck-„Trackings“ über die Zeit geplant.

Ein weiteres Anliegen der Studie betrifft die Methodik der Blutdruckmessung. Durch vergleichende Messung mit auskultatorischen und oszillometrischen Geräten soll die Übereinstimmung zwischen diesen Methoden bei Kindern verglichen werden.

Wir hoffen, mit dieser wirklich patientennahen klinischen Forschungsinitiative den Einsatz und die Aussagefähigkeit der Blutdruckmessungen bei Kindern optimieren zu können und würden uns über eine enge Zusammenarbeit und regen Austausch mit den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen freuen. Als Ansprechpartnerin für Ihre Fragen und Anregungen steht Frau PD Dr. Wühl (Tel. 06221 56-39318) zur Verfügung.



Prof. Dr. Franz Schaefer  
Klinik Kinderheilkunde I  
Leiter der Sektion  
Pädiatrische Nephrologie

# Das Heidelberger Lebertransplantationsprogramm für Kinder

## Lebertransplantation in Deutschland

Die Lebertransplantation ist eine etablierte Methode zur Behandlung des akuten oder chronischen Leberversagens. Seit der ersten Transplantation im Jahr 1967 durch Thomas Starzl in den USA sind weltweit inzwischen über 70 000 Lebertransplantationen durchgeführt worden. Die Überlebensrate liegt inzwischen im Langzeitverlauf bei Kindern im Bereich von 90 % in 10 Jahren. Jährlich erhalten in Deutschland etwa 100 Kinder eine neue Leber. In einer ca. 6-stündigen Operation wird zunächst die erkrankte Leber entfernt und dann an ihrer Stelle entweder eine gleich große neue Leber oder ein Teil einer Erwachsenenleber eingepflanzt. Damit diese sehr aufwendige Prozedur gelingt, ist ein eingespieltes Team aus Chirurgen, Kinderärzten, Anästhesisten, Pathologen und Radiologen notwendig.

## Das Heidelberger Transplantationszentrum

Die Lebertransplantation hat in Heidelberg eine lange Tradition. Bereits 1987 wurde hier die erste Operation durchgeführt. Seither wurden über 800 Patienten transplantiert. Allein im letzten Jahr waren es 89. Auch Kinder erhielten hier bereits seit den Anfängen des Transplantations-Programmes eine neue Leber. Allerdings wurden viele unserer Patienten und hier insbesondere die Säuglinge und Kleinkinder in den großen norddeutschen Zentren Hamburg, Hannover, Berlin und Essen transplantiert. Seit 1999 fanden in Heidelberg keine Kinderlebertransplantationen mehr statt. Nach dem Lehrstuhlwechsel in der Chirurgie im Jahr 2001 wurde in der Kinderklinik im Jahr 2003 ein Lebertransplantationsprogramm für Kinder etabliert. Maßgeblich beteiligt waren hierbei in der Kinderklinik Dr. Lenhartz, Dr. Meyburg und Dr. Engelmann und in der Chirurgie Prof. Dr. Schmidt. Das Programm wurde in enger Zusammenarbeit mit dem größten deutschen Kinderlebertransplantationszentrum in Hamburg und dessen Leiter Prof. M. Burdelski entwickelt.

## Die Zahlen

Seit Oktober 2003 wurden inzwischen 16 pädiatrische Patienten hier in Heidelberg transplantiert. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation reicht von 5 Monaten bis 14 Jahren.

Es wurden alle derzeit praktizierten Transplantationstechniken verwendet einschließlich der Leberlebenspende.

Nach Transplantation schloss sich bei unseren Patienten ein Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 3-4 Wochen an. Direkt nach der Transplantation wurde eine Immunsuppression mit zumeist Urbason und Cyclosporin A begonnen und mittels regelmäßiger Spiegelkontrollen eingestellt. Über das erste Jahr wird das Urbason langsam ausgeschlichen. Im ersten Jahr nach Transplantation erfolgt zusätzlich zur Vermeidung vaskulärer Komplikationen auch eine Antikoagulation mittels Acetylsalicylsäure.

Bei 6 unserer Patienten ist es bisher zu einer leichten Abstoßung des transplantierten Organs gekommen, die mit Urbason-Stoß-Therapie erfolgreich behandelt wurden. Aufgefallen waren die beginnenden Abstoßungen durch ansteigende Transaminasen.

## Vorbereitungen und Durchführung der Transplantation

Eine Lebertransplantation muss sehr gut vorbereitet werden. Wir führen im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin die umfangreichen Untersuchungen in einem 3-tägigen Krankenhausaufenthalt durch. Ziel ist es, die Ausmaße und Besonderheiten der Erkrankung, das Operationsrisiko und die Empfängereigenschaft zu eruieren. Hierzu gehört neben Labordiagnostik, EKG, Herzecho, Röntgen-Thorax, Lungenfunktion auch Sonografie des Abdomens, HNO- und zahnärztliche Untersuchung, Gastroskopie sowie die Darstellung der Lebergefäße mittels MRT. Die Transplantation wird durch Prof. Schmidt, dem Leiter

der Sektion Viszerale Organtransplantation der Chirurgie Heidelberg, und seinem Team durchgeführt. Sie dauert im Regelfall etwa 4-6 Stunden. Dank neuer Operationskonzepte sind nur geringe Mengen Blutprodukte während der Operation notwendig. Moderne Anästhesieverfahren ermöglichen ein relativ rasches Erwachen der Patienten nach der Operation auf der Intensivstation der Chirurgie. Nach einem kurzen Aufenthalt in der Chirurgie werden die Kinder für 2-4 Wochen im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin betreut.

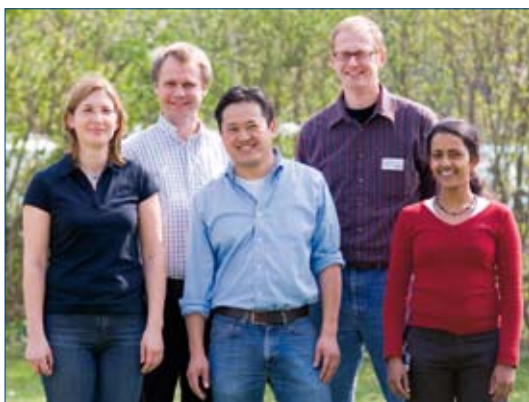
## Die Nachsorge

Direkt nach der Transplantation wird eine Immunsuppression mit zumeist Urbason und Cyclosporin A begonnen und mittels regelmäßiger Spiegelkontrollen eingestellt. Über das erste Jahr wird versucht, das Urbason langsam auszuschleichen. Im ersten Jahr nach Transplantation erfolgt zusätzlich zur Vermeidung vaskulärer Komplikationen auch eine Antikoagulation mittels Acetylsalicylsäure. Alle diese Maßnahmen werden in enger Abstimmung der Spezialambulanz für Kinderhepatologie und den niedergelassenen Kollegen durchgeführt. Ziel ist es, eine möglichst wohnortnahe Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Für die speziellen Untersuchungen sowie zum Jahres-Check-up kommen die Patienten in das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin.

# CHECK-UP

## Das Team des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin

Zum 1. Januar 2007 hat es einen Wechsel in der Leitung des Pädiatrischen Transplantationsprogrammes gegeben. Bedingt durch den Weggang von Dr. Lenhartz hat Dr. Engelmann die Leitung übernommen. Er wird weiterhin unterstützt im Intensivbereich von Dr. Meyburg. Neu im Team ist Herr Dr. J. Oh. Er übernimmt die Nachsorgeambulanz der Kinder nach Lebertransplantation. Die weiteren Teammitglieder in dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin sind Herr Dr. Wenning, Frau Nagatholy und Frau Dr. Teufel.



Das Ärzteteam der Gastroambulanz (von links nach rechts): Dr. Ulrike Teufel, Dr. Guido Engelmann, Dr. Jun Oh, Dr. Jochen Meyburg, Jane Nagatholy, Dr. Daniel Wenning (nicht im Bild)

## Ein Fallbeispiel

Bei Jannik war durch die Mutter bemerkt worden, dass sich seine Augen zunehmend gelb verfärbten und sich zusätzlich eine Gelbfärbung der Haut entwickelte. Vermehrter Durst, sehr dunkler Urin und helle Stühle führten zu Aufnahme von Jannik im Städtischen Klinikum Esslingen.

Zehn Tage später wurde Jannik zu uns bei Hepatitis unklarer Genese und drohendem Leberversagen verlegt. Innerhalb der ersten 24 Stunden in Heidelberg verschlechterte sich die Leberfunktion zunehmend. Es zeigten sich

ein deutlicher Abfall der Lebersyntheseparameter und ein Anstieg der Transaminasen. Jannik wurde daraufhin bei Eurotransplant auf der höchsten Dringlichkeitsstufe gelistet. Innerhalb der nächsten 48 Stunden kamen zwei Angebote, die jedoch nicht geeignet waren und abgelehnt werden mussten. 4 Tage nach Übernahme erfolgte bei zunehmender Verschlechterung eine offene Leberbiopsie. Hier zeigte sich ein ausgeprägter Parenchymschaden ohne

Zeichen der Regeneration. In der Zwischenzeit war der Vater als potentieller Lebendspender evaluiert worden. Bei steigendem Bilirubin, fallenden Transaminasen und einem zum Teil schläfrigen, teilweise agitierten Kind erfolgte noch am gleichen Tag die Lebendspende. Jannik wurde der linke Leberlappen seines Vaters transplantiert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Jannik zeigte 3 Wochen nach Transplantation eine milde Abstoßung. Es erfolgte eine Therapie mittels Urbasonstoß über drei Tage. Nach Entlassung erfolgten regelmäßige Vorstellungen zur Verlaufskontrolle und es ist zu berichten, dass sich Jannik aktuell ein Jahr nach Transplantation in einem sehr guten Zustand befindet.

## Ansprechpartner

**Prof. Dr. Jan Schmidt,**  
Leiter der Sektion Viszerale Organtransplantation der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg

**Dr. Guido Engelmann,**  
Oberarzt  
Klinik Kinderheilkunde I,  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

## Eine neue Spezialsprechstunde für ungewöhnliche Anämien



(von links nach rechts) Kathrin Hartmann,  
Prof. Dr. Andreas Kulozik,  
Prof. Dr. Martina Muckenthaler

Die Anämien gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und stellen vom Neugeborenenalter bis ins spätere Leben ein häufiges und oft auch komplexes differentialdiagnostisches Problem dar. Zusätzlich zu der in der kinderärztlichen Praxis natürlich häufigen alimentären Eisenmangelanämie spielen seltenere Anämien wie Hämoglobinkrankheiten, Aplastische Anämien, Kongenitale Anämien, Autoimmunhämolyse, Enzymopathien, Membranstörungen, Chronische Entzündungsanämien und andere Ursachen einer Eisenverwertungsstörung eine zunehmende Rolle in unserer Sprechstunde. Wir haben daher eine Spezialsprechstunde zur Abklärung und Behandlung von ungewöhnlichen Anämien und mit großzügiger Unterstützung der Dietmar-Hopp-Stiftung ein Register für seltene Anämien eingerichtet.

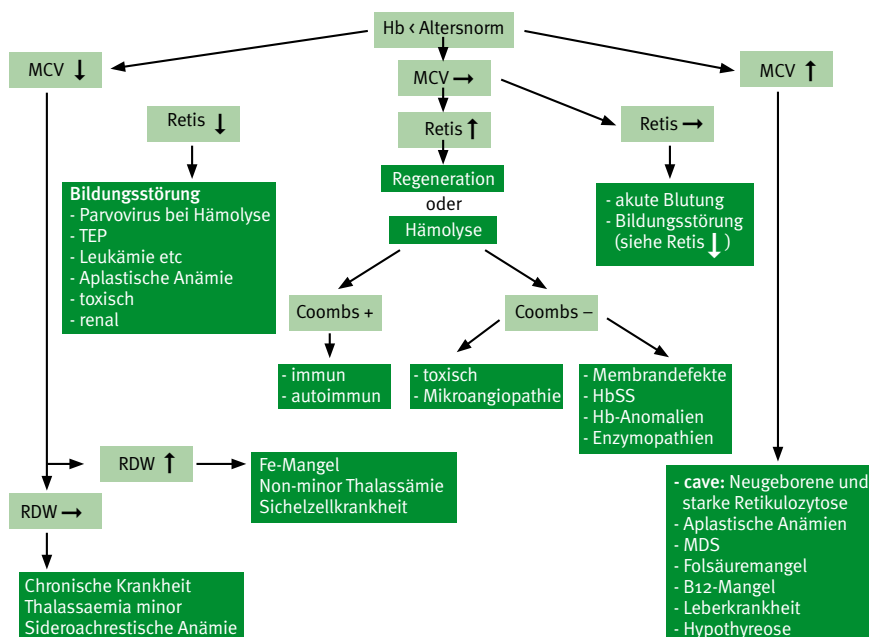


Abb. 1 Differentialdiagnose der Anämien

# CHECK-UP

Die Abklärung erfolgt zunächst natürlich entsprechend unserem bewährten Algorithmus, mit dem sich die meisten Ursachen für eine Anämie rasch und rationell diagnostizieren lassen (Abb. 1; Kulozik 2005). Auf dieser Grundlage beraten wir Sie als zuweisende Kollegen gerne über das beste weitere Management des Patienten.

In letzter Zeit haben völlig neue, wesentlich auch durch unsere eigene Forschung (Muckenthaler und Kulozik 2005; Muckenthaler et al. 2005 und 2007) gewonnene Erkenntnisse der Mechanismen der Eisenaufnahme in den Körper, des Eisentransportes durch die Duodenalschleimhaut und in die Zelle und letztlich der Eisenverwertung jedoch die Möglichkeit eröffnet, bislang unbekannte Erkrankungen zu diagnostizieren (Abb.2). Hier erhoffen wir uns durch Ihre Überweisungen unseren wissenschaftlichen Schwerpunkt auf diesem Gebiet noch weiter stärken zu können.

Wir danken der Dietmar-Hopp-Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung.

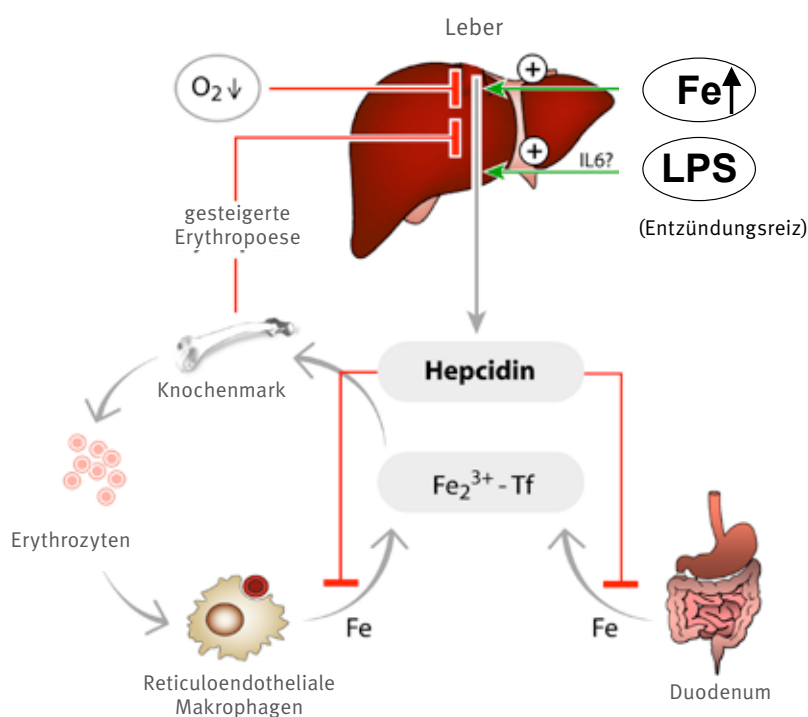


Abb. 2: Das neu identifizierte Leberhormon Hepcidin integriert Infektabwehr und Eisenstoffwechsel.

## Termine

Wir bieten Termine für diese Sprechstunde direkt über das Sekretariat von Professor Kulozik an:  
Tel. 06221 564555  
Brigitte.Konda@med.uni-heidelberg.de

## Literatur

Kulozik, A.E.  
Differentialdiagnostik der Anämie im Kindes- und Jugendalter.  
Kinder- und Jugendarzt 36: 24-28 (2005).

Kulozik, A.E.  
Thalassämien.  
In: Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.  
Springer. Heidelberg. 2005.

Kulozik, A.E.  
Anomale Hämoglobine.  
In: Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.  
Springer. Heidelberg. 2005.

Muckenthaler, M. & Kulozik, A.E.  
Anämie der chronischen Krankheit.  
In: Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.  
Springer. Heidelberg. 2005.

Dickerhoff, R. & Kulozik, A.E.  
Sichelzellerkrankung.  
In: Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.  
Springer. Heidelberg. 2005.

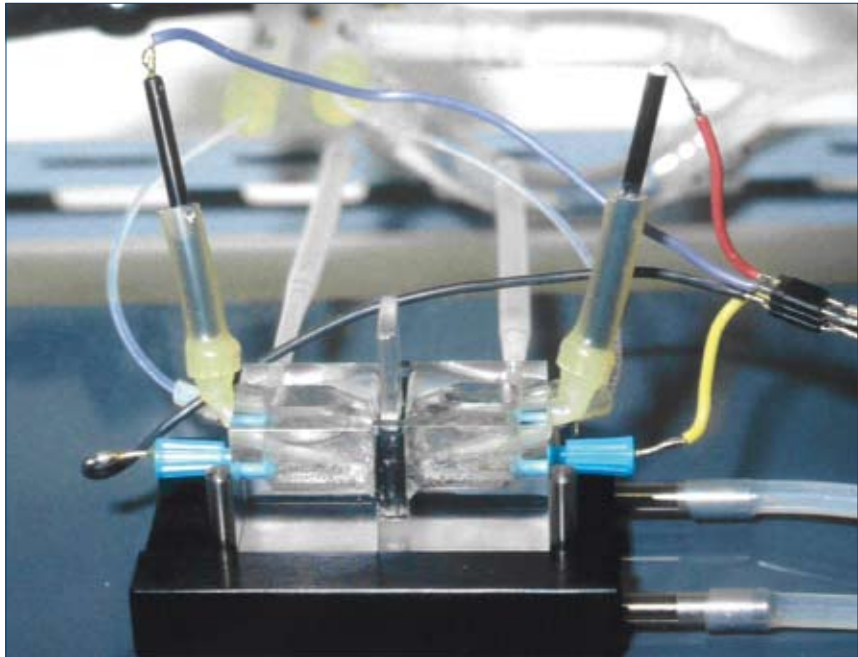
Verga Falzacappa, M.V. & Muckenthaler M.  
Hepcidin: Iron-hormone and anti-microbial peptide.  
Gene 364:37-44 (2005).

# Neuer diagnostischer Schwerpunkt am Mukoviszidose-Zentrum Heidelberg

## Ein neues Verfahren zur Messung der CFTR-Funktion bietet neue Perspektiven für die Diagnostik, Prognose und Therapie bei Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist eine der häufigsten noch immer unheilbaren Erbkrankheiten in Deutschland. Die große Variabilität des Krankheitsverlaufs sowie die Überlappung der frühen klinischen Symptome mit anderen häufigen Erkrankungen stellt oftmals eine diagnostische Herausforderung dar. Da der Schweißtest als Standardmethode insbesondere im Säuglingsalter sowie bei atypischen Verlaufsformen eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt, wird die Diagnosestellung oftmals verzögert. Durch die Einführung eines neuen diagnostischen Verfahrens am Heidelberger Mukoviszidose-Zentrum kann die Diagnose durch direkte Messung der CFTR-Funktion nun in fraglichen Fällen unmittelbar gestellt und frühzeitig mit einer spezifischen Therapie begonnen werden.

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) wird durch Mutationen im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) Gen verursacht und gehört zu den häufigsten Erbkrankheiten in Deutschland. CFTR bildet einen cAMP-abhängigen Chloridkanal und spielt in vielen Schleimhäuten eine wichtige Rolle beim epithelialen Salz- und Wassertransport und damit bei der Befeuchtung der Schleimhautoberflächen. Bei Mukoviszidose kommt es durch einen Verlust der CFTR-Funktion zur Ausbildung eines zu „trockenen“ und zähen Sekrets, welches die Atemwege, die Ausführungsgänge des Pankreas, die Gallenwege oder das Darmlumen verlegt und somit zu einer chronisch-progressiven Funktionsstörung dieser Organe führt. Der klinische Verlauf dieser Multisystemerkrankung kann jedoch sehr variabel sein und von einer frühen und schweren Beteiligung mehrerer Organe bis zu milden Verläufen reichen, bei welchen nur ein Organ betroffen sein kann oder die Erkrankung erst im Jugend- oder Erwachsenenalter beginnt. Diese große Variabilität des klinischen Phänotyps und die Überlappung früher Symptome mit anderen häufigen Erkrankungen der Lunge oder



Die sog. Ussing-Kammer erlaubt zuverlässige Messungen der CFTR-Funktion in Rektum-schleimhautbiopsien und bietet somit neue Möglichkeiten für die Mukoviszidose-Diagnostik.  
Foto: Frau Pflanz, Medienzentrums, Universitätsklinikum Heidelberg

des Gastrointestinaltrakts stellen im klinischen Alltag somit oftmals eine Herausforderung dar.

Da die Diagnose aufgrund klinischer Symptome erst nach Entwicklung einer CF-typischen Multiorganerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann, sind für eine frühe Diagnosestellung aussagekräftige Testverfahren erforderlich. Hierbei stellt der Schweißtest bei der initialen Abklärung bei Verdacht auf Mukoviszidose weiterhin das wichtigste Untersuchungsverfahren dar. Die Aussagekraft des Schweißtests ist jedoch insbesondere im Säuglingsalter eingeschränkt, da die Schweißmengen oftmals zu gering sind, um zuverlässige Messungen der Chloridkonzentration durchführen zu können. Weiter ist mittlerweile aus verschiedenen Studien bekannt, dass die Chloridkonzentration im Schweiß bei bis zu 10 % der CF-Patienten mit atypischen Verläufen im Grenzbereich (30 – 60 mmol/l Cl<sup>-</sup> im Schweiß) oder

sogar im Normalbereich liegen kann. Besteht aufgrund der klinischen Symptomatik trotz grenzwertigem oder normalem Schweißtest weiterhin der Verdacht, dass eine Mukoviszidose vorliegen könnte, besitzen auch molekulargenetische Untersuchungen oftmals keine zusätzliche Aussagekraft. Da die Mukoviszidose durch über 1200 verschiedene Mutationen verursacht werden kann und in den molekulargenetischen Untersuchungen nur die häufigsten CFTR-Mutationen erfasst werden, ist eine eindeutige Diagnosestellung durch diese Untersuchung bei lediglich 60 – 70% der Mukoviszidose-Patienten möglich. Weiterführende genetische Untersuchungen wie eine umfassende Sequenzierung des CFTR-Gens sind sehr zeit- und kostenintensiv und daher zur Frühdiagnose bzw. zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer milden/atypischen Mukoviszidose von anderen häufigen Krankheitsbildern in der Praxis nicht praktikabel.



# CHECK-UP

Zur Verbesserung der Mukoviszidose-Diagnostik haben wir in den letzten Jahren eine neue Methode entwickelt, die erlaubt, die CFTR-Funktion direkt im nativen Epithel zu untersuchen. Hierzu werden nur wenige Millimeter große Rektumschleimhautbiopsien entnommen und die CFTR-Funktion im Gewebe in einer sogenannten Ussingkammer untersucht (siehe Abbildung). In dieser Messvorrichtung kann der CFTR-Chloridkanal mit Agonisten des cAMP-Signalwegs pharmakologisch stimuliert und die CFTR-vermittelte Chloridionensekretion quantitativ erfasst werden. Mit Hilfe dieser Messungen kann sehr genau bestimmt werden, ob ein CF-typischer Defekt des epithelialen Ionentransports vorliegt oder nicht (1).

Wird in der Ussingkammer-Untersuchung festgestellt, dass ein Defekt der CFTR-Funktion vorliegt, so kann weiter untersucht werden, ob dieser komplett ist, oder ob im nativen Gewebe noch eine CFTR-Restfunktion vorhanden ist. Da der Nachweis einer CFTR-Restfunktion im nativen Epithel mit einem mildereren Krankheitsverlauf korreliert, können mit Hilfe dieser Untersuchung auch Aussagen zur Prognose getroffen werden. So konnten wir in früheren Studien zeigen, dass bei etwas 10 – 20 % der Mukoviszidose-Patienten eine CFTR-Restfunktion nachgewiesen werden kann und dass die Erkrankung bei dieser Patientengruppe milder verläuft. Bei Patienten mit CFTR-Restfunktion kam die Erkrankung mehrere Jahre später zum Ausbruch, die Funktion des exokrinen Pankreas und die Verdauung waren meist bis ins Erwach-

senalter normal, die Gewichtszunahme und damit die körperliche Entwicklung waren besser und auch die Lungenerkrankung war weniger stark ausgeprägt als bei Patienten mit komplettem Verlust der CFTR-Funktion (2).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden am Heidelberger Mukoviszidose-Zentrum mittlerweile in die Praxis umgesetzt. Seit Beginn des Jahres steht diese für Patienten wenig belastende Untersuchung der CFTR-Funktion in Rektumschleimhautbiopsien zur Abklärung unklarer Fälle in der Routinediagnostik zur Verfügung. Somit kann bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose und unklaren Schweißtestergebnissen mit Hilfe dieser Untersuchung bereits von der Neugeborenenperiode an in der Regel innerhalb eines Tages geklärt werden, ob eine Mukoviszidose vorliegt oder nicht.

Somit kann die Diagnose früher gestellt und auch früher mit einer gezielten Therapie begonnen werden. Wenn in dieser Untersuchung eine CFTR-Restfunktion nachgewiesen werden kann, ist es wahrscheinlich, dass die Erkrankung bei regelmäßiger Therapie auch weniger schwer verlaufen wird.



*Priv. Doz. Dr. Marcus Mall ist Oberarzt und Leiter des Mukoviszidose-Zentrums der Klinik Kinderheilkunde III des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg*

## Literatur

Mall M, Hirtz S, Gonska T, Kunzelmann K.

Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004;3 Suppl 2:165-169.

Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M.

CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;127:1085-1095.

## Impressum

### Herausgeber

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums  
Im Neuenheimer Feld 153  
69120 Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de/kinder](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kinder)

### Redaktion

Prof. Dr. Georg F. Hoffmann  
(verantwortlich)  
Prof. Dr. Franz Schaefer  
Dr. Bärbel Striegel  
Im Neuenheimer Feld 153  
69120 Heidelberg

### Kontakt

Telefon: 06221 / 56 2345  
Telefax: 06221 / 56 2345  
[baerbel.striegel@med.uni-heidelberg.de](mailto:baerbel.striegel@med.uni-heidelberg.de)

### Gestaltung und Layout

Medienzentrum  
Stabsstelle des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien)

# Neuroprotektion bei Neugeborenen

## Wozu Neuroprotektion?

Die perinatale Asphyxie (griechisch: asphyxos = Pulslosigkeit) ist mit einer Inzidenz von 1-1,5% aller Lebendgeburten weiterhin eine häufige Geburtskomplikation. Als Sammelbegriff steht sie für eine schwere Hypoxie und Kreislaufsuppression unter der Geburt unterschiedlicher Ätiologie. Sie tritt typischerweise als unvorhersehbares Ereignis beim reifen Neugeborenen auf und kann zu einer schweren Enzephalopathie führen (Abb. 1).

Die Folgen sind variabel und reichen von keiner bis zu schwerer Hirnschädigung mit Zerebralpareesen, Krampfanfällen und geistiger Behinderung. Das Ausmaß der Schädigung wird bei einer Asphyxie nicht durch das Akutereignis allein bestimmt, sondern von den nachfolgenden Prozessen, die dadurch in Gang gesetzt werden und zu einem sekundären Energieversagen führen.



Dr. Susanne Schubert  
Die Autorin erhielt für ihre Arbeit „Neuroprotective effects of Topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets“ den Desitin Jungforscherpreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie 2006.

## Was bedeutet Neuroprotektion?

Der Schutz der Gehirnzellen vor einer bleibenden Schädigung ist seit den zwanziger Jahren ein neurologisches Forschungsthema und in letzter Zeit

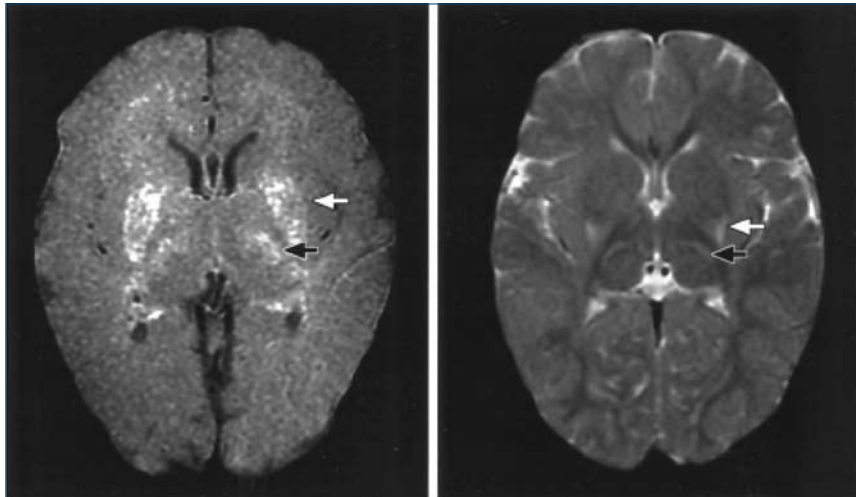


Abb. 1: Links: MRT-Schädel eines reifen Neugeborenen 6 Tage nach Asphyxie. Deutliche Intensitätserhöhung im Bereich des Putamens und Thalamus (Pfeile)(T1) Rechts: 1 Jahr später weiterhin bestehende Signalintensitätsvermehrung im Bereich von Putamen und Thalamus bds. (T2). Klinisch besteht eine schwere spastische Zerebralparese. Aus: Johnston et al.: Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. Ped Res 49 (6) 2001, 735-741.

wurde der Begriff der Neuroprotektion mehr und mehr zu einem Schlagwort, sei es bei Erwachsenen nach Schlaganfall, bei der Alzheimer-Erkrankung oder eben bei Neugeborenen nach Asphyxie.

Die einzig klinisch relevante Neuroprotektion nach Asphyxie besteht momentan in der Hypothermiebehandlung als individuellem Heilversuch. Leider ist diese nicht ohne Risiko. Es kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie beispielsweise arterielle Hypotension, Bradykardie, Nephropathie oder Koagulopathien kommen. Zum Zeitpunkt der Entscheidung zur Neuroprotektion ist aber das Ausmaß der Schädigung noch nicht vorhersehbar. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung der Hypothermie-Behandlung ist deshalb im Einzelfall schwierig. Es gibt ein Zeitfenster von 2-6 h zwischen dem primären Insult und dem Beginn des sekundären Energieverlustes (Abb. 2). In dieser Erholungsphase kommt es zur Reperfusion und Reoxygenierung des geschädigten Areals. Innerhalb dieser Stunden, d.h. vor Beginn des sekundären Energieverlustes, muss eine Therapie begonnen wer-

den, um schädigende Folgekaskaden aufzuhalten und somit das Ausmaß der Schädigung einzudämmen. Das Dilemma der Neuroprotektion besteht somit in dem kurzen Entscheidungszeitraum.

## Studien zur Neuroprotektion nach Hypoxie-Ischämie (Asphyxie)

Tierexperimentelle Studien zielen bereits seit längerem auf die Verhinderung bzw. Behandlung von Folgeschäden nach Asphyxie ab.

Ansatz und Ziel unserer tierexperimentellen Studie war deshalb der Nachweis eines neuroprotektiven Effekts des für



Abb. 2: Dem primären Energieverlust (weiße Linie) folgt eine Erholungsphase von 2-6h, in der es zur Reperfusion des betroffenen Hirngewebes kommt (graue Linie). Anschließend treten sekundäre Ereignisse auf, die zu einer Folgeschädigung und weiterem Zelluntergang führen (schwarze Linie)

# CHECK-UP



Abb. 3: Schnitt durch ein Ferkelgehirn: Das Verteilungsmuster der grauen und weißen Substanz ist dem eines menschlichen Neugeborenengehirns sehr ähnlich.

Kinder zugelassenen Antikonvulsivums Topiramate. Frühere tierexperimentelle Studien an Nagern konnten eine Verminderung des neuronalen Zelluntergangs nach Hypoxie-Ischämie unter Topiramate-Behandlung nachweisen und postulierten deshalb einen neuroprotektiven Effekt. Ein Erklärungsansatz bietet dabei der vielseitige Wirkmechanismus, der an verschiedenen Ionenkanälen des Gehirns angreift und somit mehrere toxische Prozesse gleichzeitig beeinflussen kann. Das Rattengehirn unterscheidet sich jedoch hinsichtlich Gyrierung und Verteilung der weißen Substanz wesentlich vom reifen menschlichen Neugeborenengehirn.

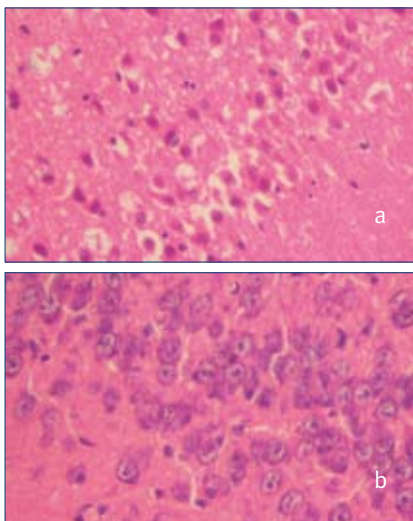


Abb. 4: Deutliche Verringerung neuronaler Zellen nach Hypoxie-Ischämie (a) gegenüber gesunder Kontrolle (b)

Wir wählten deshalb neugeborene Ferkel, da deren Gehirn dem menschlicher Neugeborener hinsichtlich Reifung und Verteilung von grauer und weißer Substanz wesentlich ähnlicher ist (Abb. 3). Nach der operativen Auslösung eines Hypoxie-Ischämie-Ereignisses erhielten die Tiere entweder Topiramate (in verschiedenen Dosierungen) oder Placebo und wurden über 3 Tage lang beobachtet. Dabei wurden täglich vier EEGs abgeleitet und Krampfanfälle mittels Langzeit-Video überwacht. Zweimal täglich wurde ein etablierter neurologischer Verhaltensscore erhoben. Zusätzlich wurden regelmäßig Blutwerte kontrolliert. Nach drei Tagen wurden die Tiere getötet und die Gehirne histologisch hinsichtlich neuronalem Zelluntergang und Apoptose untersucht (Abb. 4). Das Ergebnis zeigte ein verbessertes neurologisches Outcome unter Topiramate (Abb. 5). Das Ausmaß der neurologischen Schädigung war unter der Gabe des Antikonvulsivums geringer (Abb. 6). Gleichzeitig traten auch weniger cerebrale Anfälle auf. Unter der Standarddosis von Topiramate zeigten die Tiere zudem signifikant weniger Zelluntergang im Vergleich zu den Placebo-Tieren. Der neuroprotektive Effekt war somit sowohl klinisch als auch histologisch nachweisbar.

## Vom Tierexperiment in die Klinik ...

ist es natürlich noch ein weiter Weg. Als Fazit unserer Studie leiten wir jedoch ab, dass zum einen ein multimodaler Ansatz zur effektiven Neuroprotektion unerlässlich ist. Weitere Langzeitversuche müssen folgen, um den Effekt des Antikonvulsivums Topiramate zu untermauern und dieses am Ende in der Neonatologie zu etablieren.

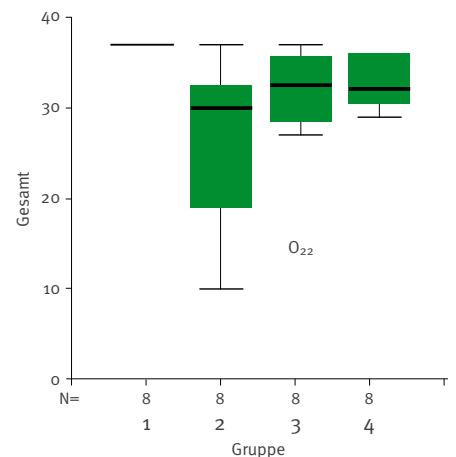


Abb. 5: Neurologisches Outcome nach Hypoxie-Ischämie 52h postoperativ: 1 gesunde Tiere 2 Placebo 3 Topiramate-Normaldosis 4 Topiramate-Hochdosis. Im Vergleich zum Placebo zeigen die behandelten Tiere deutlich weniger neurologische Ausfallerscheinungen.

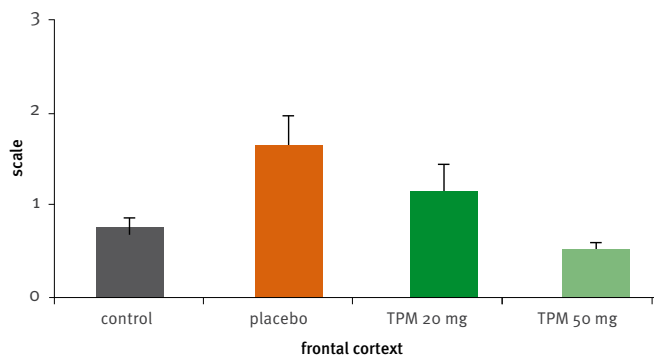


Abb. 6: Im Bereich des frontalen Kortex zeigten die behandelten Tiere signifikant weniger Zelluntergang im Vergleich zu den Placebo-kontrollierten Tieren.

## Termine

20.06.2007 **Patienten- und Zuweiserzufriedenheit am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg: Bericht und Aussprache**  
**Prof. F. Schaefer, Klinik Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 18 Uhr c.t.

23.06.2007 **5. Heidelberger Curriculum Kinder- und Jugendmedizin**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 9.00 Uhr bis 15.30 Uhr

27.06.2007 **Integrated pain assessment and management in children**  
**Prof. C. L. von Bayer, University of Saskatchewan, Canada**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 18 Uhr c.t.

07.07.2007 **4. Benefizgolfturnier für die Initiative „COURAGE für chronisch kranke Kinder“ des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg**  
 Ort: Golfclub Heidelberg-Lobenfeld  
 Zeit: Beginn 10.00 Uhr

11.07.2007 **Alte und neue Erkrankungen der weißen Substanz des ZNS**  
**Dr. N. Wolf, Klinik Kinderheilkunde V – Epilepsiezentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 18 Uhr c.t.

18.07.2007 **Therapieoptionen bei perinataler Asphyxie und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie**  
**Prof. C. Bühler, Direktor Abt. Neonatologie, Universitäts-Kinderklinik Basel**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 18 Uhr c.t.

25.07.2007 **Bluthochdruck – ein unterbewertetes pädiatrisches Gesundheitsproblem?**  
**PD Dr. E. Wühl, Klinik Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg**  
 Ort: Hörsaal im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Im Neuenheimer Feld 152  
 Zeit: 18 Uhr c.t.

01.12.2007 **6. Heidelberger Curriculum Kinder- und Jugendmedizin**

### Programm

- 9:00 Begrüßung  
Prof. Dr. A. Kulozik
- 9:10 Von Ringen, Schlingen und anderen schlimmen Dingen – Moderne Bildgebung bei kongenitalem Stridor  
Dr. J. Eichhorn
- 9:40 Bronchoskopie bei kongenitalem Stridor  
Dr. W. Springer
- 10:10 Kardiochirurgische Behandlung bei kongenitalem Stridor  
Dr. T. Loukanov
- 10:40 Pneumologische Nachbetreuung bei kongenitalem Stridor  
Prof. Dr. F.-M. Müller
- 11:10 – 11:30 Kaffeepause
- 11:30 Ösophagusatresie  
PD Dr. S. Holland-Cunz
- 12:00 Dünndarmatresie  
Dr. M. Keßler
- 12:30 Analatresie  
Dr. P. Günther
- 13:00 - 14:00 Mittagsimbiss
- 14:00 Spezifische Immuntherapie – Aktueller Stand und Zukunftsperspektiven  
PD Dr. O. Sommerburg
- 14:30 Die sublinguale spezifische Immuntherapie – eine Alternative aus pädiatrischer Sicht?  
PD Dr. O. Sommerburg
- 15:00 Diskussion