



**Besondere Kinder-
besondere Schülerinnen
und Schüler**



Nicht jeder mag dich!
Aber es ist auch nicht
jeder wichtig!



Inhaltsverzeichnis

- **Familiäre Kontexte und sozial-emotionale Entwicklung**
- **Kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Defizite bei verhaltensauffälligen Schulanfängern**
- **Förderung sozial-emotionaler Kompetenz im Kindergarten**
- **Das Klinefelter – Syndrom**
- **Störung der Impulskontrolle**
- **Was ist Autismus?**
- **Diabetes Typ 1**
- **PEG Sonde**
- **Angelman-Syndrom**
- **Mukoviszidose**
- **Peter Pan Syndrom**
- **Bipolare Störung**
- **Depressionen**

Familiäre Kontexte und sozial-emotionale Entwicklung

Zusammenfassung. Nach einem Überblick über die verschiedenen Bereiche, in denen sich die soziale Entwicklung von Kindern vollzieht, werden Befunde zu Einflussfaktoren zusammengefasst, die bei dieser Entwicklung eine bedeutsame Rolle spielen. Diese sind vor allem Merkmale der beteiligten Instanzen (Familienmitglieder, soziales und gesellschaftliches Umfeld) und Verhaltensbereiche (Bindungssystem, Erziehungsverhalten, Elternpartnerschaft). Für die drei ausgewählten Verhaltensbereiche Bindung, Erziehungsstil und partnerschaftlicher Umgang folgt jeweils eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes mit Befunden zu Zusammenhängen zwischen dem jeweiligen Verhaltensbereich mit der kindlichen Sozialentwicklung. Abschließend wird dafür plädiert, das Zusammenspiel der verschiedenen Instanzen und Verhaltensbereiche in längs schnittlichen Studien zu untersuchen und Beziehungen zwischen verwandten und sich überlagernden Phänomenbereichen, insbesondere der Bindung und des Erziehungsstils zu eruieren.

Kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Defizite bei verhaltensauffälligen Schulanfängern

Da Verhaltensstörungen bei Schulanfängern zu den häufigsten psychischen Störungen zählen, wurde die schulärztliche Eingangsuntersuchung (SEU) in Bremen um ein Verhaltensscreening erweitert. Kindern mit auffälligem Screeningbefund wurde anschließend eine psychodiagnostische Untersuchung angeboten.

Im Folgenden werden Ergebnisse dieser Abklärungsdiagnostik präsentiert und Kinder mit Verhaltens- und emotionalen Störungen in ihrem Entwicklungsprofil mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Nach der SEU 2011 in Bremen wurden 67 Schulanfänger zur Abklärung des Verdachts auf eine Verhaltensstörung differenziert nachuntersucht.

Anschließend wurden 56 Kinder mit Verhaltens- oder emotionalen Auffälligkeiten bezüglich ihres kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial- emotionalen Entwicklungsstands einer verhaltensunauffälligen Kontrollgruppe (N = 52) gegenübergestellt. Von den 67 untersuchten Schulanfängern mit Verdacht auf das Vorliegen einer Verhaltensstörung erfüllten 31 die Kriterien einer psychischen Störung nach ICD-10, 27 zeigten psychische Auffälligkeiten im subklinischen Bereich.

Im Vergleich mit einer verhaltensunauffälligen Kontrollgruppe zeigten Kinder mit Verhaltensauffälligkeiten oder emotionalen Schwierigkeiten signifikant geringere Werte in der kognitiven, sprachlichen, motorischen und emotionalen

Entwicklung. Die Ergebnisse betonen die Notwendigkeit eines flächendeckenden Screenings nach Verhaltensstörungen vor der Einschulung.

Kinder mit klinischen und subklinischen Auffälligkeiten zeigen erhebliche Entwicklungsdefizite, weshalb bereits bei Verdacht auf das Vorliegen einer Verhaltensstörung eine umfassende Entwicklungsdiagnostik durchgeführt werden muss, um Förderbedarf rechtzeitig aufzudecken und Interventionen gezielt planen zu können.

**"Lass dir von niemanden
einreden, dass du etwas nicht
kannst! Wenn du einen Traum
hast, musst du ihn beschützen.
Wenn andere etwas nicht
können, wollen sie dir immer
einreden, dass du es auch
nicht kannst. Wenn du
etwas willst, dann
mach es. Punkt!"**

-Will Smith
(Aus "Das Streben nach Glück")



Förderung sozial-emotionaler Kompetenz im Kindergarten

Die vorliegende Studie untersucht die Wirksamkeit eines präventiven Verhaltenstrainings zur Förderung sozial-emotionaler Kompetenz. 127 Kindergartenkinder nahmen am Verhaltenstraining teil und wurden mit einer Kontrollgruppe (n= 129) vor und nach dem Training anhand der Erzieherinnenurteile verglichen.

Anschließend wurden die differenziellen Trainingseffekte für eine Risikokindergruppe mit auffälligem Sozialverhalten untersucht. Für die Gesamtgruppe konnten positive Effekte für den Aufbau der sozial-emotionalen Kompetenz erzielt werden. Deutlich geringer war die Wirkung des Trainings auf die Verhaltensprobleme der Kinder. Für die Risikokinder konnten jedoch gute Effekte im Bezug auf beide Bereiche festgestellt werden. Aufgrund der gut integrierbaren und kostengünstigen Durchführbarkeit sowie den Ergebnissen im Bereich der Kompetenzförderung kann das hier evaluierte Training als universelles Präventionsprogramm empfohlen werden.



Das Klinefelter -Syndrom Wir informieren.

Das Klinefelter -Syndrom (KS) ist eine angeborene, numerische Chromosomenabweichung bei Männern/ Jungen. Die Betroffenen haben ein zusätzliches X Chromosom, so dass sich statt des regulären Chromosomensatzes 46 XY der Satz 47 XXY ergibt. Etwa jeder 500. Mann/Junge ist davon betroffen.



Erscheinungsformen

Die Ausprägung möglicher Symptome kann individuell sehr unterschiedlich ausfallen. Oft sind diese uncharakteristisch ausgeprägt, kommen teilweise nur vereinzelt zum Vorschein - gelegentlich in Kombination miteinander.

Körperliche Symptome beim erwachsenen Mann sind immer unterentwickelte Hoden mit der Folge einer geringen Testosteronproduktion sowie meist Zeugungsunfähigkeit. Zusätzlich können eventuell auftreten: Hochwuchs, lange Arme und Beine, geringer Muskeltonus, Haltungs-/ Rückenprobleme, Brustentwicklung, verzögerte bzw. abgeschwächte Pubertät, später Stimmbruch, geringe Körperbehaarung.

Kognitive Symptome: Trotz allgemein im Normbereich liegender Intelligenz können bei ca. 70 % der Kinder und Jugendlichen leichte, bei 3-5 % schwerere Lernschwierigkeiten auftreten.

Folgende Ausprägungsformen sind möglich:
Konzentrationsmangel, Antriebsarmut, Motivationsprobleme, verminderter Ehrgeiz, gedankliches Abdriften (Träumen), langsames Arbeitstempo, Motorikstörungen, Übertragen von Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis, geringe Frustrationstoleranz, erhöhte Sensibilität, Stimmungsschwankungen, Passivität, Kontaktarmut, verzögerte Sprachentwicklung, Legasthenie, Dyskalkulie

Positiv fallen folgende Merkmale auf: ausgeprägte Beobachtungsgabe, gute visuelle Merkfähigkeit, gutes Langzeitgedächtnis, stark ausgeprägtes Sozialverhalten (Hilfsbereitschaft), tiefgründiges Nachdenken und treffendes Erfassen komplexer Zusammenhänge.

Ursache, Diagnose, Prognose

Ursache: Verursacht wird das Klinefelter -Syndrom durch ein zusätzliches X-Chromosom von Vater oder Mutter infolge zufälliger, ausbleibender Trennung der Geschlechtschromosomen während der embryonalen Keimzellenentwicklung, entweder in allen oder nur in einem bestimmten Teil der Körperzellen (Mosaikformen).

Diagnose: Bisher beträgt die geschätzte Anzahl diagnostizierter Betroffener 10-15% - daraus ergibt sich eine hohe Dunkelziffer. Durch die Pränataldiagnostik kommt es zunehmend zu einer früheren

Diagnosestellung. Die spätere Diagnose gestaltet sich noch immer schwierig. Die Symptome werden häufig mit AD(H)S, Faulheit oder Erziehungsproblemen verwechselt. Vor Abschluss der Pubertät liegen die Testosteronwerte meist im Normbereich. Eine gesicherte Abklärung ist ausschließlich über eine Chromosomenanalyse erreichbar.

Prognose: Bei gut eingestellter Testosterontherapie ist eine normale Lebensführung möglich. Bei verspäteter oder ausbleibender Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, Diabetes mellitus, Herz-/Kreislauferkrankungen oder Skoliose

Behandlung

Der genetische Code ist nicht beeinflussbar. Ein reduzierter Hormonspiegel lässt sich ab dem Pubertätsalter durch regelmäßige Testosterongabe regulieren. Sofern im Kinder- bzw. Jugendalter partiell Sprach-, Motorik-, Lern- oder Anpassungsprobleme auftreten, ist individuelle Unterstützung (Therapie/Förderung) hilfreich.



Was müssen Lehrkräfte beachten?

Da die intellektuellen Fähigkeiten der Klinefelter - Syndrom Betroffenen nicht beeinträchtigt sind, können sie normal unterrichtet werden. Viele absolvieren den Schulbesuch weitgehend unauffällig und erfolgreich. Jedoch bleiben bei Häufung vorgenannter, kognitiver Symptome einige KS-Jungen trotz guter Auffassungsgabe im Unterricht manchmal unter ihren tatsächlichen intellektuellen Möglichkeiten. Dies zeigt sich häufig in den Lernfächern und bei den messbaren verbalen Kompetenzen. Ohne individuelle Förderung erreichen diese Jungen im ersten Bildungsweg oftmals einen niedrigeren Abschluss, im Vergleich zu Eltern oder Geschwistern. Manchmal wird mehr Zeit für die schulische Entwicklung oder berufliche Bildung benötigt. Oft können im Grundschulalter aufgetretene Lücken im späteren Schulalter geschlossen werden. Nicht selten treten nach unauffälliger Grundschulzeit erst in der späteren Kindheit bzw. mit zunehmender Pubertät Symptombedingte Schwierigkeiten auf. Wenn ein Förderbedarf besteht, sollte dieser auch in jeder weiterführenden Schulform berücksichtigt werden. Das Erlernen von Strategien (klare Strukturen, auf Wesentliches konzentrieren) ist wichtig, um den (Schul-) Alltag zu erleichtern. Durch langsames Arbeitstempo wird bei Arbeiten nicht das geforderte Pensum erreicht, obwohl der Unterrichtsstoff klar ist. Häufiges Wiederholen bereits verstandener Inhalte und Aufgaben wirkt oft demotivierend und sollte reduziert werden.

Lehrer können neben Förderunterricht zusätzlich Nachteilsausgleiche gewähren. Dies ist im Unterricht und bei den Hausaufgaben sowie speziell auch bei Tests und Prüfungen möglich. Im Folgenden einige Beispiele:

1. Reduzierung der Aufgaben, Zeitverlängerung, Schaffung von Einzelsituationen
2. verstärkte Unterstützung / Aufmerksamkeit des Lehrers bei Eintragung von Hausaufgaben, bei Gruppenarbeit, Wochenplanarbeit und Lernen unter Zeitdruck
3. Hilfen beim planvoll strukturierten Herangehen an Aufgabenstellungen und bei selbstständigen Entscheidungen

Einige KS-Jungen reagieren auf abwertende Bemerkungen, Ablehnung oder Misserfolge mit Wutausbrüchen oder durch völligen Rückzug. Wenn sich der Schüler nicht ausreichend motivieren kann, ist zeitweise ein Schulbegleiter sehr hilfreich. Ebenfalls hilfreich ist eine Unterstützung in Konfliktsituationen, Förderung der sozialen Integration sowie eine Verminderung von Anpassungsproblemen und Lernrückständen.

Sport/Werken: Aufgrund möglicher Muskelschwäche und geringerer Körperspannung haben einige Betroffene Nachteile bei grob- und feinmotorischen Tätigkeiten. Bei körperlicher Anstrengung fällt ein schneller Erschöpfungszustand auf (z.B. bei Geräteturnen, Kraft-/ Ausdauersport). Dies ist selten mit vermehrtem Training zu beheben. Dennoch ist Bewegung in geeigneter Form wichtig. Demotivierung durch schlechte Noten oder Spott sollte verhindert werden. Manchmal ist die Teilnahme des Schülers an der Übung nach eigenem Ermessen oder eine Bewertungsbefreiung sinnvoll.

Fazit: Lehrer sollten ein vertrauliches Elterngespräch herbeiführen, auf die Möglichkeit „Klinefelter - Syndrom“ hinweisen und ärztliche Abklärung anregen. Nach einer Diagnose ist Stigmatisierung zu vermeiden.

Störung der Impulskontrolle

Störung der Impulskontrolle oder **Impulskontrollstörung** als Fachbegriff aus der Psychiatrie und klinischen Psychologie bezeichnet Verhaltensstörungen, bei denen charakteristisch „wiederholte Handlungen ohne vernünftige Motivation“ auftreten, „die nicht kontrolliert werden können und die meist die Interessen des betroffenen Patienten oder anderer Menschen schädigen“.^[1] Impulsivität ist in dieser diagnostischen Gruppierung ein zentrales Kriterium.

Als Impulskontrollstörung wird ein Verhaltensablauf bezeichnet, bei dem durch einen als unangenehm erlebten Anspannungszustand ein bestimmtes impulsiv ausgeübtes Verhalten ausgelöst wird. Das impulsive Verhalten wird dranghaft, oft automatisch ausgeführt. Es wird zwar bewusst erlebt, kann aber willentlich nicht oder nur schwer verhindert werden. Impulskontrollstörungen können somit als Volitionsstörung aufgefasst werden, oder – in neuropsychologischer Perspektive – als Störung der exekutiven Funktionen.

Die impulsiv ausgeübten Verhaltensweisen (Affekthandlungen) können eine sehr große Bandbreite umfassen: Essen, Kaufen, Spielen, Nägelkauen, Raserei im Straßenverkehr, exzessive Masturbation, Selbstverletzungen (teilweise auch bei der Borderline -Persönlichkeitsstörung).

Voraussetzung für eine Bewertung impulsiven Verhaltens als psychische Störung ist, dass es als „unangepasst“ gelten kann, also entweder nicht den Vernunftorientierten Zielen der betreffenden Person entspricht oder dem Betroffenen selbst oder anderen Personen Schaden zufügt (z. B. Schulden, Unfälle, Verletzungen).

Klassifikation

Klassifikation nach ICD-10

F63 Abnorme Gewohnheiten und
Störungen der Impulskontrolle

ICD-10 online (WHO-Version 2019)

Die Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation (fünftes Kapitel der ICD-10) klassifiziert folgende konkreten Störungsbilder gesondert im Abschnitt Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle:

- pathologisches Spielen (F63.0)
- pathologische Brandstiftung (F63.1)
- pathologisches Stehlen (F63.2)
- Trichotillomanie (F63.3)

Als sonstige abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle (F63.8) können beispielsweise pathologisches Kaufen, pathologisches Online-Sein und pathologisches Arbeiten klassifiziert werden.^[2] Auch die im DSM-IV gesondert gelistete intermittierende explosive Störung, die durch zeitweilig auftretende aggressive Ausbrüche gekennzeichnet ist, kann mit F63.8 klassifiziert werden.

Nicht näher bezeichnete abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle werden unter F63.9 kodiert.

Therapie

Behandlungsansätze arbeiten u. a. mit kognitiver Verhaltenstherapie. Ziel ist es in diesem Fall, nicht nur den Impuls durch entsprechende bewusste Aufmerksamkeitslenkung (Anzeichen, Auslöser) zu verhindern, sondern alternatives funktionaleres Verhalten (also etwas, das besser hilft und der Person längerfristig nutzt) zu lernen. Als spezifische verhaltenstherapeutische Techniken haben sich nach einer Meta-Analyse Habit Reversal Training^[3] und Entkopplung^[4] bewährt.^[5]

Psychoanalytische Behandlungsansätze sehen Störungen der Impulskontrolle als ein Symptom, das im Zusammenhang mit den verschiedensten psychischen Störungen auftreten kann. Diese Therapien zielen darauf ab, die innere Psychodynamik so zu verändern, dass psychische Funktionen bzw. Kompetenzen wie die Impulskontrolle und die Fähigkeit zur Zielorientierten und realitätsgerechten Selbststeuerung dem Betroffenen wieder zur Verfügung stehen oder sich neu entwickeln.



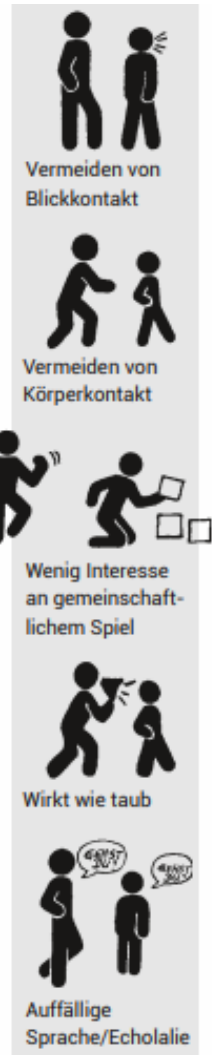
Was ist Autismus?

Autismus – Spektrum - Störungen sind in der aktuell gültigen Fassung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD10) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) den „Tiefgreifenden Entwicklungsstörungen“ (F84) zugeordnet und als medizinische Diagnosen definiert. Es wird zwischen „Frühkindlicher Autismus“ (F84.0), „Asperger-Syndrom“ (F84.5) und „Atypischer Autismus“ (F84.1) unterschieden. Die Unterscheidung fällt in der Praxis jedoch immer schwerer, da zunehmend leichtere Formen der einzelnen Störungsbilder diagnostiziert werden. Daher wird häufig der Begriff der „Autismus – Spektrum - Störung“ (ASS) als Oberbegriff für das gesamte Spektrum autistischer Störungen verwendet.

Die Merkmale des frühkindlichen Autismus zeigen sich bereits vor dem dritten Lebensjahr und in drei Bereichen besonders deutlich:

- Im sozialen Umgang mit Mitmenschen,
- in der Kommunikation
- in sich wiederholenden und stereotypen Verhaltensweisen.

Menschen mit Autismus können soziale und emotionale Signale nur schwer einschätzen und haben ebenso Schwierigkeiten, diese auszusenden. Die Reaktionen auf Gefühle anderer Menschen oder Verhaltensanpassungen an soziale Situationen sind selten angemessen. Deutlich eingeschränkt ist auch das Imitationsverhalten von Menschen mit



Autismus, was Auswirkungen auf die Entwicklung des „So tun also ob“ - Spiels und des nachahmenden Spieles hat. Im Bereich der Kommunikationen ist die Entwicklung des Sprachgebrauches und Sprachverständnisses gleichermaßen betroffen. Dadurch sind wechselseitiger Gesprächsaustausch, Flexibilität im Sprachausdruck und in der Sprachmelodie ebenso wenig- ausgeprägt wie die Ausprägung begleitender Gestik, durch welche die sprachliche Kommunikation betont oder ihr Sinn unterstrichen werden würde. Die Besonderheiten im Verhalten sind charakterisiert durch eingeschränkte, sich wiederholende und stereotype Verhaltensmuster, Interessen und Aktivitäten. Alltägliche Aufgaben werden starr und routiniert ausgeführt. Kinder können darauf bestehen, bestimmte Handlungsrouinen in bedeutungslos erscheinenden Ritualen auszuführen.

Es können sich ständig wiederholende Beschäftigungen mit Daten, Fahrrouten oder Fahrpläne ergeben. Motorische Stereotypen, wie Schaukeln, Wedeln, Kreiseln von Dingen sind häufig zu beobachten ebenso wie ein außergewöhnliches Interesse an Teilaspekten von Objekten (z.B. wie diese riechen oder sich anfühlen). Menschen mit Autismus können große Probleme mit Veränderungen von Handlungsabläufen oder Details der persönlichen Umgebung (wie etwa Veränderungen der Dekoration oder der Möbel in der Wohnung,



Wenig Gefahren-
bewusstsein



Anlass für Lachen
und Kichern nicht
immer erkennbar



Besondere
Begabungen in
Teilbereichen



Vorrangige Be-
schäftigung mit
Lieblingsthemen



Spiel an Routinen
orientiert

Veränderung der Kleidung, etc.) haben und zum Teil sehr stark auf diese Veränderungen reagieren.

Neben diesen Merkmalen neigen Menschen mit Autismus häufig auch noch zu einer Reihe weiterer psychischer Begleitstörungen, wie übergroße Befürchtungen, Phobien, Schlaf- und Essstörungen sowie herausforderndes Verhalten in Form von Wutausbrüchen und fremd- oder Selbstverletzenden Verhaltensweisen. Die meisten Menschen mit Autismus lassen Spontaneität, Initiative und Kreativität vermissen. Sie haben Schwierigkeiten, Entscheidungen zur Bewältigung einer Aufgabe zu treffen auch wenn die Aufgabe kognitiv zu bewältigen wäre. Die Merkmale autistischer Störungen ändern sich mit zunehmendem Alter.

Im Erwachsenenalter, mit weitgehend gleich bleibenden Voraussetzungen in der Sozialisation, der Kommunikation und den Interessen, bleiben sie jedoch bestehen. Ebenso sind sie in ihrer Zusammensetzung und ihrem Ausprägungsgrad von Person zu Person unterschiedlich. Autismusbedingte Beeinträchtigungen können zwar häufig gebessert oder kompensiert aber nicht geheilt werden. Die meisten Menschen mit Autismus benötigen aufgrund der umfassenden Beeinträchtigungen eine lebenslange Hilfe und Unterstützung, deren Grad wiederum sehr unterschiedlich sein kann.

Autismus ist unabhängig vom Intelligenzniveau, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit einer



Intelligenzminderung erhöht. Das Asperger-Syndrom (F84.5) unterscheidet sich vom anderen Autismus -Spektrum - Störungen in erster Linie dadurch, dass oft keine Entwicklungsverzögerung bzw. kein Entwicklungsrückstand in der Sprache oder der kognitiven Entwicklung vorhanden ist.

Die meisten Menschen mit Asperger-Syndrom besitzen eine normale allgemeine, in Teilgebieten mitunter besonders hohe Intelligenz. Hingegen sind in der psychomotorischen Entwicklung und der sozialen Interaktion Auffälligkeiten festzustellen. Es liegen leider keine genauen Angaben zur Häufigkeit von Autismus – Spektrum Störungen in Deutschland vor. Die untenstehenden Zahlen beziehen sich daher auf Untersuchungen in Europa, Kanada und den USA.



Diabetes Typ 1

Der **Diabetes Typ 1** ist die seltenere Form der Zuckerkrankheit. In Deutschland leiden ungefähr 200.000 Menschen daran. Ihre Bauchspeicheldrüse produziert nicht mehr genügend oder gar kein Insulin. Die Betroffenen müssen daher ihr Leben lang regelmäßig das Hormon Insulin spritzen, um ihren erhöhten Blutzuckerspiegel zu senken. Lesen Sie hier mehr über Ursachen, Symptome, Diagnose, Behandlung und Prognose von Diabetes Typ 1!



Diabetes Typ 1: Kurzübersicht

Ursache: Autoimmunerkrankung (Antikörper zerstören die Insulin-produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse); an der Krankheitsentstehung sind vermutlich Genveränderungen und andere Faktoren (wie Infektionen) beteiligt

Erkrankungsalter: meist Kindheit oder Jugend

Häufige Symptome: starker Durst, vermehrter Harndrang, Gewichtsverlust, Schwindel, Übelkeit, Schwäche, im Extremfall Bewusstseinsstörungen bis hin zu Bewusstlosigkeit

Untersuchungen: Messung von Blutzucker und HbA1c, oraler Glukosetoleranztest (oGTT), Suchtest auf Autoantikörper

Behandlung: Insulintherapie

Diabetes Typ 1: Ursachen und Risikofaktoren

Der Diabetes Typ 1 wird auch juveniler (jugendlicher) Diabetes genannt, weil er meist schon im **Kindes- und Jugendalter**, manchmal auch im frühen Erwachsenenalter in Erscheinung tritt. Bei den Betroffenen zerstören körpereigene Antikörper die Insulin -produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Sobald diese Autoantikörper etwa 80 Prozent der Betazellen zerstört haben, macht sich der Diabetes Typ 1 durch stark erhöhte Blutzuckerwerte bemerkbar:

Durch die Zerstörung der Betazellen entsteht ein Mangel an Insulin. Dieses Hormon sorgt normalerweise dafür, dass im Blut zirkulierender Zucker (Glukose) in die Körperzellen gelangt, wo er als Energielieferant dient. Durch den Insulinmangel häuft sich also der Zucker im Blut an.

Warum das Immunsystem bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 die Betazellen der Bauchspeicheldrüse angreift, ist noch nicht genau geklärt. Wissenschaftler vermuten, dass bei der Entstehung von Diabetes Typ 1 die Gene sowie weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen.

Diabetes Typ 1: Genetische Ursachen

Etwa 10 bis 15 Prozent Diabetes-Typ-1-Patienten unter 15 Jahren haben einen Verwandten ersten Grades (Vater, Schwester etc.), der ebenfalls an Diabetes erkrankt ist. Das spricht für eine genetische Veranlagung. Forscher haben bereits **mehrere Gen**

Veränderungen identifiziert, die mit der Entstehung von Diabetes Typ 1 in Verbindung gebracht werden. In der Regel liegen dabei mehrere Gen Veränderungen vor, die gemeinsam zu einem Diabetes mellitus Typ 1 führen. Einen besonders großen Einfluss scheint eine Gruppe von Genen zu haben, die fast ausschließlich auf dem Chromosom 6 liegen: Das so genannte humane Leukozytenantigen-System (HLA-System) hat einen wesentlichen Einfluss auf die Steuerung des Immunsystems. Bestimmte HLA-Konstellationen wie HLA-DR3 und HLA-DR4 sind mit einem erhöhten Risiko für Diabetes 1 verbunden.

Generell gilt aber: Diabetes Typ 1 ist offenbar **weniger stark vererbbar** als Typ 2. So erkranken bei eineiigen Zwillingen fast immer beide an Diabetes Typ 2. Beim Diabetes Typ 1 beobachtet man dies nur bei etwa jedem dritten eineiigen Zwillingspärchen.

Diabetes Typ 1: Weitere Einflussfaktoren

Die Entstehung von Diabetes Typ 1 könnte auch von verschiedenen äußeren Faktoren beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang diskutieren Forscher über:

- eine zu kurze Stillzeit nach der Geburt
- eine zu frühe Gabe von Kuhmilch an Kinder
- eine zu frühe Verwendung von glutenhaltiger Kost
- Giftstoffe wie Nitrosamine

Möglicherweise könnten auch Infektionskrankheiten die Fehlsteuerung des Immunsystems bei Diabetes Typ 1 Mitverursachen oder zumindest fördern. Im Verdacht stehen zum Beispiel Mumps, Masern, Röteln und Infektionen mit Coxsackie-Viren.

Auffallend ist außerdem, dass Diabetes mellitus Typ 1 oft zusammen mit anderen Autoimmunerkrankungen auftritt. Dazu gehören beispielsweise die Hashimoto - Thyreoiditis, die Glutenunverträglichkeit (Zöliakie), der Morbus Addison und die autoimmune Magenschleimhautentzündung (Typ- A -Gastritis).

Schließlich gibt es auch noch Hinweise, dass geschädigte Nervenzellen in der Bauchspeicheldrüse am Ausbruch von Diabetes Typ 1 beteiligt sein könnten.

Zwischen Typ 1 und Typ 2: LADA -Diabetes

Der LADA (latent autoimmune Diabetes in adults) ist eine seltene Form von Zuckerkrankheit, die manchmal auch als spät auftretender Typ-1-Diabetes betrachtet wird. Allerdings gibt es auch Überschneidungen mit dem Typ 2 Diabetes:

Wie beim "klassischen" Typ 1 Diabetes lassen sich auch bei LADA Diabetes-spezifische Autoantikörper im Blut nachweisen - allerdings nur eine bestimmte Art (GADA), während Typ-1-Diabetiker mindestens zwei verschiedene Arten von Diabetes-Antikörpern besitzen.

Eine andere Gemeinsamkeit mit dem Typ-1-Diabetes ist, dass auch LADA -Patienten meistens eher schlank sind.

Während der Typ 1 Diabetes aber fast immer im Kindes- und Jugendalter in Erscheinung tritt, sind LADA - Patienten bei der Diagnose meist älter als 35 Jahre. Das ist ähnlich wie beim Typ-2-Diabetes (das Erkrankungsalter liegt hier meist nach dem 40. Lebensjahr).

Auch die langsame Krankheitsentwicklung des LADA ist eher vergleichbar mit Typ 2 Diabetes. Bei vielen LADA - Patienten genügt anfangs eine Ernährungsumstellung und eine Behandlung mit Blutzuckersenkenden Tabletten (oralen Antidiabetika), um die erhöhten Blutzuckerwerte zu senken. So sieht auch die Therapie bei vielen Typ-2-Diabetikern aus. Erst im weiteren Krankheitsverlauf brauchen LADA -Patienten in der Regel Insulinspritzen - beim Typ-1-Diabetes sind diese von Anfang an lebensnotwendig.

Wegen der diversen Überschneidungen werden LADA - Patienten oftmals als Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker diagnostiziert. Manchmal wird der LADA auch einfach als Mischform beider Haupttypen der Zuckerkrankheit betrachtet. Mittlerweile geht man aber eher davon aus, dass beim LADA gleichzeitig beide Krankheitsbilder vorliegen und sich parallel entwickeln.



Diabetes Typ 1: Symptome

Menschen mit Diabetes Typ 1 sind normalerweise schlank (im Gegensatz zu Typ-2-Diabetikern). Sie zeigen typischerweise starken Durst (Polydipsie) und eine gesteigerte Urinausscheidung (Polyurie). Auslöser für diese beiden Symptome ist der stark erhöhte Blutzuckerspiegel.

Viele Betroffene leiden auch unter Gewichtsverlust, Müdigkeit und Antriebschwäche. Darüber hinaus können Schwindelgefühle und Übelkeit auftreten.

Wenn der Blutzuckerspiegel sehr stark erhöht ist, entwickeln Diabetes-Typ-1-Patienten Bewusstseinsstörungen. Manchmal fallen sie sogar ins Koma.

Diabetes Typ 1: Untersuchungen und Diagnose

Bei Verdacht auf einen Diabetes mellitus Typ 1 ist der richtige Ansprechpartner Ihr Hausarzt (gegebenenfalls Kinderarzt) oder ein Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie/Diabetologie.

Der Arzt führt zuerst ein ausführliches Gespräch mit Ihnen beziehungsweise Ihrem Kind, um die Krankengeschichte zu erheben (Anamnese). Es lässt sich die Beschwerden genau schildern und fragt nach eventuellen Vor- oder Begleiterkrankungen. Mögliche Fragen in diesem Gespräch sind:

- Besteht eine ungewöhnlich starkes Durstgefühl?
- Muss die Blase ungewöhnlich oft entleert werden?
- Fühlen Sie bzw. Ihr Kind sich öfters schwach und zitterig?
- Haben Sie bzw. Ihr Kind ungewollt an Gewicht verloren?
- Ist in Ihrer Familie jemand Diabetiker Typ 1?

Diabetes-Test

Im Anschluss an das Gespräch folgt eine körperliche Untersuchung. Außerdem bittet der Arzt um eine Urinprobe und vereinbart mit Ihnen einen Termin für eine Blutabnahme. Diese muss nämlich nüchtern erfolgen. Das heißt: In den acht Stunden von der (morgendlichen) Blutentnahme darf der Patient nichts essen und höchstens ungesüßte, kalorienfreie Getränke konsumieren (wie Wasser).

Anhand der Blut- und Urinprobe kann ein Diabetes-Test durchgeführt werden. Auch ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) hilft bei der Diabetes-Diagnose.

Diabetes Typ 1: Behandlung

Dem Diabetes Typ 1 liegt ein absoluter Insulinmangel zugrunde, weshalb Patienten lebenslang Insulin injizieren müssen. Für Kinder werden Humaninsulin und Insulinanaloga empfohlen. Sie werden mit einer Spritze oder (meistens) einem so genannten Insulin -Pen verabreicht. Bei letzterem handelt es sich um ein Injektionsgerät, das einem Füller ähnelt. Manche Patienten erhalten auch eine Insulinpumpe, über die dem Körper kontinuierlich Insulin zugeführt wird.

Für Diabetes Typ 1-Patienten ist es ein genaues Verständnis der Erkrankung und der Insulin-Anwendung extrem wichtig. Deshalb sollte jeder Patient sofort nach der Diagnose eine spezielle Diabetes-Schulung besuchen.

Diabetes-Schulung

In einer Diabetes-Schulung erfahren Patienten mehr über Ursachen, Symptome, Folgen und Behandlung von Diabetes Typ 1. Sie lernen, wie man richtig Blutzucker misst und sich selbst eine Insulinspritze verabreicht. Außerdem bekommen Patienten Tipps für das Leben mit Diabetes Typ 1, zum Beispiel im Hinblick auf Sport und Ernährung. So lernen Patienten etwa, wie viel Insulin der Körper wann für welche Nahrungsmittel benötigt. Ausschlaggebend dabei ist der Anteil an verwertbaren Kohlenhydraten in einem Lebensmittel. Er beeinflusst nämlich die Menge an Insulin, die gespritzt werden muss:

Eine **Kohlenhydrateinheit (KE oder KHE)** entspricht zehn Gramm Kohlenhydraten, die den Blutzuckerspiegel um 30 bis 40 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) erhöhen. Im Allgemeinen lässt sich mit einer Insulineinheit (IE) dieser Blutzuckeranstieg von 30 bis 40 Milligramm pro Deziliter senken. Allerdings variiert die Insulinempfindlichkeit der Körperzellen zu verschiedenen Tageszeiten. So braucht der Mensch morgens doppelt so viel Insulin für eine Kohlenhydrateinheit wie mittags. Der Tagesbedarf an Insulin bei einem Normlagewichtigen beträgt durchschnittlich 40 Insulineinheiten.

Statt der Kohlenhydrateinheit wurde vor allem früher die **Broteinheit (BE)** verwendet. Eine BE entspricht 12 Gramm Kohlenhydraten.

Übrigens: Die Teilnahme an einer Diabetes-Schulung wird auch Betreuern in Einrichtungen empfohlen, die von Typ-1-Diabetikern besucht werden. Das sind zum Beispiel Lehrer oder Erzieher eines Kinderhorts.

Konventionelle Insulintherapie

Bei der herkömmlichen (konventionellen) Insulintherapie spritzen sich die Patienten das Insulin nach einem festgelegten Schema: Die Insulininjektion erfolgt zwei- oder dreimal täglich zu festgelegten Zeiten und in festgelegten Dosierungen.

Ein Vorteil dieses festen Schemas ist, dass es **leicht anwendbar** und besonders für Patienten mit eingeschränkter Lern- oder Merkfähigkeit geeignet ist. Ein weiterer Vorteil ist, dass dazu **keine ständigen Blutzuckermessungen** stattfinden müssen.

Andererseits lässt dieses fixe Schema den Patienten relativ **wenig Gestaltungsspielraum**, beispielsweise wenn sie spontan den Essensplan ändern wollen. Es ist also eine relativ **starre Lebensführung** erforderlich.

Außerdem kann der Blutzucker mit der konventionellen Insulintherapie nicht so gleichmäßig eingestellt werden, wie dies mit der intensivierten Insulintherapie (s.u.) möglich ist. **Folgeschäden** des Diabetes mellitus sind bei diesem Schema daher eher zu erwarten als bei der intensivierten Insulintherapie.

Intensivierte Insulintherapie (Basis –Bolus -Prinzip)

Im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie wird meist ein langwirksames Insulin ein- bis zweimal täglich gespritzt. Es deckt den Nüchternbedarf an Insulin ab und wird auch Basisinsulin (**Basalinsulin**) genannt.

Unmittelbar vor einer Mahlzeit misst der Patient seinen aktuellen Blutzuckerwert und spritzt dann noch ein Normalinsulin oder ein kurzwirksames Insulin (**Bolusinsulin**). Dessen Dosis hängt vom zuvor gemessenen Blutzuckerwert, dem Kohlenhydratgehalt der geplanten Mahlzeit und von geplanten Aktivitäten ab.

Das Basis –Bolos -Prinzip erfordert eine **gute Mitarbeit des Patienten** (Compliance). Der Blutzucker muss nämlich mehrmals täglich gemessen werden, um Über- oder Unterzuckerungen zu vermeiden.

Ein großer Vorteil der intensivierten Insulintherapie ist, dass der Patient **frei in der Auswahl der Speisen sowie des Bewegungsausmaßes** ist. Die Dosis des Bolusinsulins wird nämlich daran angepasst. Sofern die Blutzuckerwerte dauerhaft gut eingestellt sind, sinkt das Risiko für Folgeerkrankungen erheblich.

Übrigens: Eine neue Entwicklung ist ein kleiner Glukosesensor, der ins Unterhautfettgewebe (etwa am Bauch) eingesetzt wird. Er misst alle ein bis fünf Minuten den Gewebezucker (kontinuierliches Glukose - Monitoring, CGM). Die Messergebnisse werden per Funk auf einen kleinen Monitor überspielt, wo sie der Patient ablesen kann. Das kann die Intensivierte Insulintherapie unterstützen (**Sensorunterstützte Insulintherapie, SuT**). Verschiedene Alarmpoptionen warnen den Patienten, falls eine Überzuckerung oder ein Unterzucker droht. Die eigenhändigen Blutzuckermessungen sind aber dennoch nötig, weil ein physiologischer Unterschied zwischen Gewebe- und Blutzucker besteht.

Insulinpumpe

Besonders beim jungen Diabetiker (Typ 1) kommt oftmals eine Diabetes-Pumpe zum Einsatz. Das ist ein programmierbares, batteriebetriebenes kleines Insulindosiergerät, das der Patient in einer kleinen Tasche etwa am Gürtel ständig bei sich trägt. Über einen dünnen Schlauch (Katheter) ist die Insulinpumpe mit einer feinen Nadel verbunden, die im Unterhautfettgewebe am Bauch eingesetzt ist.

Die Pumpe gibt entsprechend ihrer Programmierung über den Tag kleine Insulinmengen an den Körper ab. Sie decken den täglichen Basisbedarf (Nüchternbedarf) an Insulin ab. Zu den Mahlzeiten kann per Knopfdruck zusätzlich eine frei wählbare Menge an Bolus-Insulin gespritzt werden. Diese muss der Patient vorher berechnen. Dabei berücksichtigt er etwa den aktuellen Blutzuckerwert (muss er messen), die geplante Mahlzeit und die Tageszeit.

Die Pumpe sollte in einer spezialisierten Diabetes-Praxis oder -Klinik eingestellt und angepasst werden. Der Patient muss vor Gebrauch intensiv geschult werden. Die Insulinkartuschen in der Pumpe werden regelmäßig ausgetauscht beziehungsweise aufgefüllt.

Besonders Kindern wird durch die Insulinpumpe **viel Freiheit** geschenkt. Man kann die Diabetespumpe bei Bedarf jedoch auch kurzzeitig abkoppeln (zum Beispiel zum Duschen). Beim Sport sollte die Pumpe jedoch unbedingt getragen werden. Viele Patienten berichten, dass sich dank der Insulinpumpe ihre **Lebensqualität deutlich verbessert** hat.

Allerdings muss die Pumpe ständig getragen werden, auch nachts. Wenn unbemerkt der Katheter verstopft oder abknickt oder das Gerät versagt, wird die Insulinzufuhr unterbrochen. Dann kann sich schnell eine gefährliche Überzuckerung (**diabetische Ketoazidose**) entwickeln. Außerdem ist die Insulinpumpentherapie teurer als die Intensivierte Insulintherapie.

Diabetes Typ 1: Krankheitsverlauf und Prognose

Leider handelt es sich beim Diabetes Typ 1 um eine Autoimmunkrankheit, die ein Leben lang besteht. Einige Forscher glauben aber, dass irgendwann in der Zukunft Diabetes Typ 1 heilbar sein könnte. Die Hoffnung liegt dabei auf der BCG -Impfung. Sie wurde früher zur Vorbeugung von Tuberkulose verabreicht. Vor einigen Jahren entdeckte man, dass sie die für Diabetes Typ 1 verantwortlichen Immunzellen abtöten kann. Dieser mögliche Therapieansatz muss aber noch weiter erforscht werden. Bislang wurde kein Durchbruch erzielt, jedoch scheint eine Diabetes-Typ-1-Heilung in der Zukunft nicht mehr vollkommen ausgeschlossen zu sein.

Lebenserwartung

Die Diabetes-Typ-1-Lebenserwartung hat sich aufgrund der Fortschritte in der Behandlung (intensivierte Insulintherapie) in den letzten Jahrzehnten enorm gesteigert. Dennoch haben Typ-1-Diabetiker im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine reduzierte Lebenserwartung. So ergab zum Beispiel eine Studie aus Schottland, dass 20-jährige Patienten mit Diabetes Typ 1 eine um circa 11 Jahre (Männer) beziehungsweise 13 Jahre (Frauen) niedrigere Lebenserwartung haben als Nicht-Diabetiker.

Komplikationen

Im Rahmen des Diabetes Typ 1 können verschiedene Komplikationen auftreten. Dazu gehören akut lebensbedrohliche Zustände (Hypoglykämie, Ketoazidotisches Koma) und Langzeitfolgen des Diabetes. Sie lassen sich umso eher vermeiden, je besser die Blutzuckerwerte eines Patienten eingestellt sind.

Unterzuckerung (Hypoglykämie)

Die häufigste Komplikation eines Diabetes Typ 1 ist eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) durch falsche Insulinberechnung. Sie macht sich meist durch Symptome wie Schwindel, Schwäche, Übelkeit und Zittern der Hände bemerkbar. Der Verzicht auf eine Mahlzeit oder ausgiebiger Sport können bei unzureichender Therapieanpassung ebenfalls zu einer Unterzuckerung führen.

Ketoazidotisches Koma

Eine der meistgefürchteten Komplikationen eines Diabetes Typ 1 ist das ketoazidotische Koma. In einigen Fällen wird der Diabetes mellitus erst bei Auftreten dieses Zustandes entdeckt. Das ketoazidotische Koma entsteht folgendermaßen:

Durch den absoluten Insulinmangel bei einem Diabetes Typ 1 verfügen die Körperzellen nicht über ausreichend Zucker (Energie). Als Reaktion darauf baut der Körper vermehrt Fettsäuren aus dem Fettgewebe und Proteine aus dem Muskelgewebe ab, um aus ihnen Energie zu gewinnen.

Bei deren Verstoffwechselung fallen saure Abbauprodukte (Ketonkörper) an. Sie senken den pH-Wert des Körpers und bewirken eine **Übersäuerung des Blutes** (Azidose). Der Körper kann ein gewisses Maß an Säure in Form von Kohlenstoffdioxid über die Lunge abatmen. Die betroffenen Diabetes-Typ-1-Patienten zeigen deshalb eine extrem tiefe Atmung, die so genannte **Kussmaul-Atmung**. Der Atem riecht oftmals **nach Essig oder Nagellackentferner** und ist ein entscheidender diagnostischer Hinweis.

Durch den Insulinmangel kann sich beim Diabetes Typ 1 gleichzeitig der Blutzuckerspiegel auf Werte bis zu 700 mg/dl erhöhen. Der Körper reagiert darauf mit einer **erhöhten Urinausscheidung**: Er scheidet die überschüssige Glukose zusammen mit großen Mengen an Flüssigkeit aus dem Blut über die Nieren aus. Dadurch beginnt er auszutrocknen und die Blutsalze konzentrieren sich. Mögliche Folgen sind Herzrhythmusstörungen.

Der starke Flüssigkeitsverlust und die Übersäuerung des Blutes gehen mit einem **Bewusstseinsverlust** einher. Dieser macht das ketoazidotische Koma zu einem absoluten **Notfall!** Die Patienten müssen umgehend intensivmedizinisch behandelt werden.

Folgeerkrankungen von Diabetes Typ 1

Die Folgeerkrankungen des Diabetes Typ 1 (und Typ 2) basieren in der Regel auf einem dauerhaft schlecht eingestellten Blutzuckerspiegel. Er schädigt mit der Zeit die Gefäße. Mediziner bezeichnen diese Gefäßschädigung als diabetische Angiopathie. Sie kann in allen Blutgefäßen des Körpers auftreten. Im Bereich der Nieren lösen die Gefäßschäden eine **diabetische Nephropathie** aus (Diabetes -bedingte Nierenschädigung). Sind die Netzhautgefäße geschädigt, liegt eine **diabetische Retinopathie** vor. Weitere mögliche Folgen einer Diabetes -bedingten Gefäßschädigung sind zum Beispiel Koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall und **periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)**.

Die zu hohen Blutzuckerspiegel bei schlecht eingestelltem **Diabetes Typ 1** (oder 2) können mit der Zeit auch Nerven schädigen (**diabetische Polyneuropathie**) und zu schwerwiegenden Funktionsstörungen führen.



PEG-Sonde

Die PEG-Sonde dient der künstlichen Ernährung direkt über den Magen-Darm-Trakt. Dabei wird mithilfe eines endoskopischen Verfahrens (perkutane endoskopische Gastrostomie, PEG) ein künstlicher Zugang zum Magen geschaffen. Lesen Sie, wann die Sonde nötig ist, wie sie funktioniert und welche Risiken sie birgt.



Was ist eine PEG-Sonde?

Die PEG-Sonde kommt bei einem endoskopischen Verfahren (perkutane endoskopische Gastrostomie, PEG) zum Einsatz. Sie besteht aus einem elastischen Kunststoffschlauch, der eine Verbindung zwischen Bauchwand und Magen herstellt und eine künstliche

Ernährung direkt über den Magen-Darm-Trakt ermöglicht. So wird für Menschen, die sich nicht mehr auf normale Weise ernähren können, die Aufnahme der notwendigen Flüssigkeits- und Kalorienmenge mittel- und langfristig gesichert. Zusätzlich wird das unbeabsichtigte Einatmen von Fremdkörpern verringert, auch Medikamente können über eine PEG-Sonde gegeben werden. Da die PEG-Anlage im juristischen Sinne eine Körperverletzung darstellt, muss eine rechtsgültige Einverständniserklärung vorliegen.

Einen Spezialfall bildet die JET-PEG-Sonde (jejunal tube through PEG) oder auch PEJ (perkutane endoskopische Jejunostomie), die innerhalb des ersten Teils des Dünndarms (Jejunum) endet. Sie wird eingesetzt, wenn der Magenausgang verschlossen ist.

Wann führt man eine PEG-Anlage durch?

Die Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung der Patienten ist sowohl bei der Behandlung bösartiger Grunderkrankungen bis hin zu gutartigen Schluckstörungen wichtig. Typische Anwendungsgebiete für eine Ernährungssonde können sein:

- Verengungen (Stenosen) im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich und im Bereich des oberen Magen-Darm-Trakts durch Tumoren, Vernarbungen oder Verletzungen
- Radiotherapie und Chemotherapie
- Neurologische Erkrankungen mit Schluckstörungen
- Bewusstseinsstörungen, wie zum Beispiel Koma
- Verbesserung der Lebensqualität bei Schwerstkranken
- Ableitung von Magensaft und Dünndarmsekret bei chronischen Stenosen
- Lebensbedrohliche Nahrungsverweigerung bei psychischen Krankheiten

Die PEG- Ernährung ist der so genannten parenteralen Ernährung (intravenöse Gabe von Speziallösungen) überlegen, da sie die Darmbewegung fördert, die Magen-Darm-Flora aufrechterhält und insgesamt besser verträglich ist.

Allerdings können auch Gründe gegen eine PEG-Sonde- sprechen, daher wird der Arzt den Einsatz individuell überprüfen:

- Ablehnung durch den Patienten
- Ausreichende Aufnahme von Nahrung
- Verengungen des Magenausgangs
- Entzündungen des Bauchfells oder des Pankreas
- Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle (Aszites)
- Starke Fettleibigkeit



Was macht man bei einer PEG-Anlage?

Zunächst wird Sie Ihr Arzt eingehend persönlich beraten und über mögliche Risiken aufklären. Vor der eigentlichen PEG- Anlage werden Gegenanzeigen (Kontraindikationen) wie zum Beispiel Entzündungen oder Verengungen des Magens ausgeschlossen und die Blutgerinnung bestimmt. Vor der Operation dürfen Sie acht Stunden nichts essen oder trinken.

Die PEG-Anlage erfolgt im Rahmen einer Gastroskopie (Magenspiegelung). Dabei führt der Operateur über den Mund des Patienten ein Gastroskop ein. Mit diesem speziellen Endoskop kann der Operateur durch einen beweglichen Schlauch mithilfe einer Glasfaseroptik in Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm sehen. Um die Sicht zu verbessern, wird der Magen mit Luft gedehnt. Nun wird von innen mit einer Lichtquelle ein Punkt auf der Bauchdecke erzeugt. Durch einen kleinen Schnitt an dieser Stelle wird eine Punktionskanüle in den aufgeblasenen Magen eingeführt und ein Faden oder ein Draht in den Magen vorgeschoben und schließlich in den Mund gezogen. Dort befestigt der Arzt die PEG-Sonde und zieht sie über das Fadenende, das aus dem Bauch

ragt, bis zum Magen zurück. Eine Plastikplatte verhindert, dass der Operateur die PEG- Sonde komplett herauszieht, eine weitere Platte sichert die Sonde von außen.

Welche Risiken birgt eine PEG- Anlage?

Neben den allgemeinen Risiken einer Operation, wie beispielsweise Infektionen, können Komplikationen entweder unmittelbar bei oder kurz nach der Anlage auftreten. Dazu zählen:

- Komplikationen durch die Betäubung
- Bauchfellentzündung (Peritonitis) durch Verletzung von z. B. dem Magen
- Buried-bumper-Syndrom: Einwachsen der inneren Halteplatte in die Magenschleimhaut
- Fehllage der PEG- Sonde
- Verschiebung der inneren Halteplatte
- Verschluss der Sonde
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

Angelman - Syndrom

Das **Angelman-Syndrom** ist die Folge einer seltenen genetischen Veränderung auf Chromosom 15 (Mikrodeletion auf dem mütterlichen Chromosom oder uniparentale Disomie 15q11-13). Sie geht oft einher mit Entwicklungsverzögerungen, kognitiver Behinderung, überdurchschnittlicher Fröhlichkeit und einer stark reduzierten Lautsprachentwicklung.

Der britische Kinderarzt Harry Angelman (1915–1996) beschrieb im Jahr 1965 das später nach ihm benannte Syndrom erstmals unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten. Er nannte es aufgrund des auffälligen Bewegungsmusters und des häufigen Lachens der Kinder, die er damals betreute, *Happy-Puppet-Syndrom* (engl. *happy* ‚glücklich‘ und *puppet* ‚Puppe‘).

Die Lebenserwartung von Menschen mit Angelman-Syndrom ist nicht herabgesetzt.

Häufigkeit

Sowohl Jungen als auch Mädchen können vom Angelman-Syndrom betroffen sein. Im Jahr 1965 beschrieb Angelman 150 Fallbeispiele; 2005 waren weltweit über 800 bekannt. Das Syndrom tritt mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1: 15.000 bis 1: 20.000 auf.

Häufige Symptome

Im Laufe der Zeit sind vielfältige Merkmale dokumentiert worden, die häufig bei Menschen mit Angelman-Syndrom vorkommen. Nicht alle Betroffenen weisen alle Merkmale auf und die vorhandenen Merkmale treten auch nicht bei allen in gleich starker Ausprägung auf:

- häufiges, oft objektiv unbegründetes Lächeln und Lachen (*unmotiviertes Lachen*), zum Teil regelrechte Lachanfälle, oft bei Aufregung und Stress
- kognitive Behinderung
- oft Hyperaktivität

- Konzentrationschwierigkeiten, häufig kurze Aufmerksamkeitsspanne, aber oftmals gutes Gedächtnis für Gesichter und Richtungen, gute räumliche Orientierung
- im Kleinkindalter oft keine Sprechversuche, kein *Brabbeln*, später nur sehr eingeschränkte lautsprachliche Artikulationsfähigkeit (expressive Sprache), aber gewisse Fähigkeit zum Erlernen alternativer Kommunikationsformen, z. B. die Gebärden nach dem System der gebärdenunterstützten Kommunikation (GuK), Bildkommunikation
- gute rezeptive Sprache (Sprachverständnis)
- überdurchschnittlich lange Dauer der oralen Phase (Erkundung der Umwelt mit dem Mund)
- Bewegungs- und Gleichgewichtsstörungen, Ataxie (meist eher steifer, ungelenker, schwankender, breitbeiniger Gang, ruckartige, abgehackte (Lauf-)Bewegungen, eines von zehn Kindern lernt das Laufen nicht)

- Verzögerung der motorischen Entwicklung (dadurch auch z. B. vergleichsweise spätes Laufenlernen)
- Wahrnehmungsstörungen im körperlichen Bereich (oft zum Beispiel Gleichgewichtsprobleme)
- großer Mund mit hervorstehendem Oberkiefer
- vergleichsweise kleine Zähne, die oft recht weit auseinanderstehen
- oft übermäßige Mund- und Kaubewegungen aufgrund von ungenügender Kontrolle der Mundmuskulatur
- übermäßiger Speichelfluss
- Schlafstörungen durch einen Mangel an mindestens einem der Hormone, die den gesunden Schlaf steuern
- vergleichsweise kleiner Kopf (Mikrozephalie), der oft an der Hinterseite abgeflacht ist
- ungewöhnliches Hervorstrecken der Zunge (bei etwa 50 % der Betroffenen)

- Epilepsie meist zwischen dem 3. und 36. Monat nach der Geburt beginnend und oft im Jugendalter, etwa um das 16. Lebensjahr, wieder verschwindend (Auftreten bei bis zu 90 % der Betroffenen)
- Besonderheiten im EEG, auch unabhängig von Epilepsie und auch im Schlaf nachweisbar
- Wachstumsstörungen
- häufig Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose) in der Pubertät
- kleine Hände und Füße, nach außen gedrehte Füße
- häufig sehr schwach pigmentierte Haut, helles Haar und blaue Augen (Hypopigmentierung, zum Teil Parallelen zum Albinismus)
- Schielen (Strabismus) mit einer Auftretenshäufigkeit von 50 %
- übermäßiges Schwitzen, besondere Hitzeempfindlichkeit

Sonstige Merkmale

Menschen mit Angelman-Syndrom fallen oft durch eine intensive Suche nach Körperkontakt auf. Sie haben meist viel Sinn für Humor, sind häufig sehr sozial, gewöhnlich in der Grundhaltung freundlich und sie lachen sehr viel, wenngleich oft objektiv grundlos und oft bei Aufregung.

Hyperaktivität ist ein auffälliges Merkmal des Syndroms und insbesondere im Kindesalter (oft aber auch darüber hinaus) sind zum Teil extreme Schlafstörungen häufig. Diese werden durch einen Hormonmangel verursacht und sind nicht pädagogisch zu regulieren. Viele Kinder mit Angelman-Syndrom müssen nachts fixiert werden, z. B. mittels eines Schulter-Bauch-Gurtes, damit sie zur Ruhe kommen.

Trotz des Unvermögens, regelgerechtes Sprechen zu lernen (im Schnitt können sechs Wörter lautsprachig verständlich artikuliert werden), sind Menschen mit dem Angelman-Syndrom meist fähig, einfache, teils sehr subjektiv gehaltene Gebärden, z. B. nach dem Prinzip der Gebärden-unterstützten Kommunikation (GuK) zu

erlernen, Bilder zur Kommunikation zu verwenden oder Gesten zur Verständigung einzusetzen.

Menschen mit Angelman-Syndrom bleiben lebenslang auf die Hilfe anderer angewiesen. Sie sind in unterschiedlichem, aber meist sehr begrenztem Maße intellektuell bildbar, benötigen meist spezielle Hilfen und vor allem dauerhaft personelle Unterstützung beim Lernen und bei der lebenspraktischen Bewältigung des Alltags.

Viele Menschen mit Angelman-Syndrom haben eine besondere Vorliebe für Wasser. Sie gehen gerne schwimmen, spielen gern mit Wasser und sind fasziniert durch Spiegelungen auf Wasser- oder z. B. auch auf Glasflächen. Auch Plastik, insbesondere stark knisterndes Material wie etwa Plastiktüten oder Verpackungen, übt auf die meisten eine starke Faszination aus.

Oft betrachten Menschen mit Angelman-Syndrom sehr gerne Bilder von sich selbst und nahen Bezugspersonen.

Genetik

Das Angelman-Syndrom wird durch fehlende Expression des *UBE3A*-Gen im Gehirn verursacht.^[1] Der Chromosomenabschnitt 15q11-q13 auf Chromosom 15, auf dem dieses Gen liegt, unterliegt so genanntem Imprinting. Das bedeutet, dass bestimmte Gene auf diesem Abschnitt ausschließlich auf dem vom Vater stammenden und andere nur auf dem von der Mutter stammenden Chromosom aktiv sind. Beim Angelman-Syndrom ist der mütterliche Chromosomenabschnitt nicht funktionstüchtig und das *UBE3A*-Gen auf dem väterlichen Chromosom ist durch Imprinting stillgelegt; somit fehlt das Genprodukt komplett. Ist nicht der mütterliche, sondern der väterliche Chromosomenabschnitt fehlerhaft, führt dies zum Prader-Willi-Syndrom.

Bei 50 bis 80 von 100 Menschen mit Angelman-Syndrom liegt die Ursache der Besonderheit in einer Deletion (= Stückverlust) des mütterlichen (= maternalen) Chromosoms 15 im Bereich 15q11-q13 (zum Teil mit Translokation).

Bei zwei bis fünf von 100 Personen liegt eine uniparentale Disomie (UPD) 15 vor. Im Fall des Angelman-Syndroms hat das Kind beide Chromosomen 15 vom väterlichen Elternteil geerbt (paternale Disomie) und keines von der Mutter.

Bei acht bis elf von 100 Menschen mit Angelman-Syndrom findet sich eine Genmutation im *UBE3A*-Gen auf dem maternalen Chromosom.

Ein Fehler im Imprinting ist bei etwa fünf von 100 Personen nachweisbar. Dies kann aufgrund einer durch Epigenetik bedingten Mutation oder aufgrund einer Mutation oder Deletion des Imprinting-Centers der Fall sein. Dieses ist ein DNA-Abschnitt, der die differentielle epigenetische Modifizierung (wie DNA-Methylierung) von sieben Genen auf dem paternalen und maternalen Chromosom kontrolliert. Dies führt jeweils zu einer Aktivierung oder Inaktivierung des Gens. Das Imprinting hat zur Folge, dass auf dem maternalen Chromosom das Gen *UBE3A* aktiv ist und exprimiert wird, *UBE3A* auf dem paternalen Chromosom jedoch inaktiviert ist. Ist die Funktion des Imprinting-Centers gestört, hat dies ein fehlendes oder fehlerhaftes Methylierungsmuster zur

Folge, was unter anderem das Angelman-Syndrom zur Folge haben kann.

Das Angelman-Syndrom kann eine erbliche Komponente haben. Die Eltern sind dabei nicht betroffen, haben aber bestimmte Chromosomenbesonderheiten, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, ein Kind mit Angelman-Syndrom zu zeugen. Dies zeigt sich in der auffallenden Häufigkeit von gleichsam betroffenen Geschwistern.

Eine Mutation im *UBE3A*-Gen etwa kann über die männliche Seite einer Familie über Generationen still weitergegeben werden. Trägt der Großvater eine Mutation, die er an seine Tochter weitergibt, macht diese sich auch in der Tochter noch nicht bemerkbar, da die Mutation sich auf dem väterlichen Chromosom befindet. Die Tochter hat dann aber ein Risiko von 50 %, ein Kind mit Angelman-Syndrom zur Welt zu bringen.

Diagnose

Die Diagnose wird im Schnitt zwischen dem dritten und siebten Lebensjahr durch Kinderneurologen (anhand auffälliger EEG-Werte, unabhängig von Epilepsie, auch im Schlaf bestehend) oder durch Genetiker (anhand

einer zytogenetischen oder molekulargenetischen Untersuchung) gestellt:

Es ist möglich, das Angelman-Syndrom bei einem Teil der betroffenen Kinder durch einen Gentest festzustellen, jedoch nicht bei allen, bei denen man von der klinischen Symptomatik her vom Vorliegen des Syndroms ausgeht. Ein positiver Gentest kann also das Angelman-Syndrom mit Gewissheit feststellen, jedoch schließt ein negativer Test es nicht aus.

Vielfach wenden sich die Eltern des Kindes mit dem Verdacht auf das Angelman-Syndrom an ihren Kinderarzt, da sie sich aufgrund bestimmter typischer Auffälligkeiten bereits im Vorfeld informiert haben, um eine Erklärung für Besonderheiten ihres Kindes zu finden. So kann die Beobachtung des Verhaltens und Aussehens des Kindes bei der Diagnostik eine wesentliche Hilfe sein.

Therapie

Ein Angelman-Syndrom ist nicht ursächlich heilbar.

Medizinisch relevant ist die adäquate Behandlung der vielfach auftretenden Epilepsie, des Schielens (Strabismus) und der Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose).

Ansonsten sind die gängigsten Fördermethoden, die sich positiv auf die Entwicklung von Kindern mit Angelman-Syndrom auswirken,

heilpädagogische Frühförderung, Mototherapie, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, sensorische Integrationstherapie und therapeutisches Reiten. Die besondere Vorliebe für Wasser kann ebenfalls therapeutisch genutzt werden.



Mukoviszidose

Mukoviszidose (abgeleitet

von lateinisch *mucus* ‚Schleim‘, und *viscidus* ‚zäh‘ bzw. ‚klebrig‘), auch **zystische Fibrose (ZF, englisch *cystic fibrosis*, CF)** genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung.

Die Ursache dieser Erkrankung ist eine durch Mutation bedingte Fehlfunktion von Chloridkanälen bestimmter Körperzellen, wodurch die Zusammensetzung aller Sekrete exokriner Drüsen verändert wird. Die betroffenen Zellen sind nicht in der Lage, mittels Osmose Wasser in das umliegende Gewebe zu ziehen, wodurch der Wassergehalt des Bronchialsekrets sowie der Sekrete der Bauchspeicheldrüse, der Leber (Galle), der inneren Geschlechtsorgane und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie des Dünndarms und der Schweißdrüsen zu niedrig ist. Die Sekrete werden dadurch zähflüssig, und in den betroffenen Organen kann es zu Funktionsstörungen unterschiedlicher Art kommen.

Mukoviszidose ist daher eine Multisystemerkrankung. Es sind über 2000 verschiedene Mutationen bekannt,^[1] die bei den Betroffenen zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Mukoviszidose führen können. Mukoviszidose ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit und die häufigste letale genetische Erkrankung in der hellhäutigen Bevölkerung. Statistisch gesehen kommt in dieser Bevölkerungsgruppe auf etwa 2000 Lebendgeburten ein erkranktes Kind.^[2] Dabei gibt es erhebliche regionale Schwankungen in der Häufigkeit der Erkrankung.

Erste Symptome zeigen sich bereits in der frühen Kindheit.^[2] Mukoviszidose kann vorgeburtlich diagnostiziert werden. Die tödlich endende Erkrankung ist derzeit nicht heilbar. Durch den medizinischen Fortschritt konnten über die letzten Jahrzehnte neue Behandlungsmöglichkeiten etabliert werden, durch die die mittlere Lebenserwartung auf mittlerweile etwa 40 Jahre erheblich gesteigert werden konnte.^[3] Mit neuen, personalisierten Behandlungskonzepten ist zukünftig eine weitere Verbesserung der Lebenserwartung zu

erwarten. Die Krankheit ist Gegenstand intensiver Forschungen.

Die beiden Begriffe *Mukoviszidose* und *zystische Fibrose* beschreiben unterschiedliche Symptome derselben Krankheit. Im deutschsprachigen Raum wird – im Gegensatz zum

Klassifikation nach ICD-10

E84 Zystische Fibrose

E84.0 Zystische Fibrose mit

Lungenmanifestationen

E84.1 Zystische Fibrose mit Darmmanifestationen

E84.8 Zystische Fibrose mit sonstigen

Manifestationen

E84.9 Zystische Fibrose, nicht näher bezeichnet

ICD-10 online (WHO-Version 2019)

Epidemiologie

In Europa liegt die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines Kindes mit Mukoviszidose bei etwa 1:2000. In Deutschland leben derzeit ungefähr 8000 an Mukoviszidose erkrankte Menschen.^[5] Weltweit sind es insgesamt etwa 70.000, wovon je 30.000 auf Europa und Nordamerika entfallen.^[6] Pro Jahr werden etwa 300 Kinder mit Mukoviszidose in Deutschland geboren.^[5] Mukoviszidose stand an erster Stelle der

Erbkrankheiten, die früher bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr zum Tod führten.^[7]

Mutation	Genabschnitt	Mutationstyp	Klasse	D [%]	A [%]	CH [%]
ΔF508	Exon 10	Aminosäuredeletion	II	71,8	62,9	64,1
R553X	Exon 11	Stoppmutation	I	2,0	1,7	3,5
N1303K	Exon 21	Aminosäuresubstitution	II	1,8	0,6	1,6
R347P	Exon 7	Aminosäuresubstitution	IV	1,2	1,6	0,8
G542X	Exon 11	Stoppmutation	I	1,2	3,3	1,6
G551D	Exon 11	Aminosäuresubstitution	III	0,9	1,2	0,2
1717 1G→A	Intron 10	Spleißmutation	I	0,9	0,8	3,8
2789 +5G→A	Intron 14b	Spleißmutation	IV	0,9	2,4	0,3
3905insT	Exon 20	Frameshift-Mutation	I	-	-	4,8 ^[9]

Die Allelfrequenz liegt in der deutschen Bevölkerung bei etwa 0,02 bis 0,025.^[5] Diese Zahl ist ein Maß für die relative Häufigkeit eines Allels in einer Population.

Daraus folgt, dass ca. 4 % der Bevölkerung, also jeder Fünfundzwanzigste, ein defektes *CFTR*-Gen trägt. Diese rund drei Millionen Menschen allein in Deutschland sind (mit Ausnahmen^[10]) gesunde Genträger, die das mutierte Allel weitervererben können. Man spricht in diesem Fall von heterozygoten Merkmalsträgern. Die

Wahrscheinlichkeit, dass zwei heterozygote Merkmalsträger ein Kind zeugen, hat – bezogen auf die Gesamtpopulation – dann eine Wahrscheinlichkeit von $0,02^2 = 0,0004$. Bei einer Bevölkerung von 81.2 Millionen

Menschen (Stand Dezember 2014, statistisches Bundesamt) entspräche dies mathematischen 32.000 Einwohnern. In epidemiologischen Studien wurde für Deutschland ein Wert von 1:3300 ermittelt.^{[11][12][13]} Weltweit betrachtet sind die Mukoviszidose-Inzidenzen sehr unterschiedlich. Die weltweit höchste Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit Mukoviszidose hat Irland mit 1:1800.^{[12][13]} Den in Europa niedrigsten Wert weist Finnland mit 1:25.000 auf.^[13] Bei Menschen afrikanischer Abstammung beträgt das Risiko etwa 1:17.000. Für Menschen asiatischer Abstammung ist es mit etwa 1:100.000 am unwahrscheinlichsten, mit der Erkrankung geboren zu werden.^[8] Beispielsweise liegt der Wert in Japan bei 1:350.000.^[14]

Derzeit sind 2019 unterschiedliche Mutationen im *CFTR*-Gen statistisch erfasst (Stand Juni 2017).^[11] Diese Mutationen sind über die Gesamtbevölkerung ungleichmäßig verteilt. So haben weniger als 20 Mutationen einen Anteil von über 0,1 Prozent und nur fünf Mutationen einen Anteil von über 1 Prozent an der Gesamtzahl der Mukoviszidoseerkrankungen. Die mit Abstand am häufigsten auftretende Mutation hat die

Bezeichnung ΔF508. Sie findet sich in etwa 2/3 aller *CFTR*-Allele von Mukoviszidosepatienten.^[15] Innerhalb von Europa nimmt dabei die Prävalenz von Nord-West nach Süd-Ost ab.^{[16][17]}

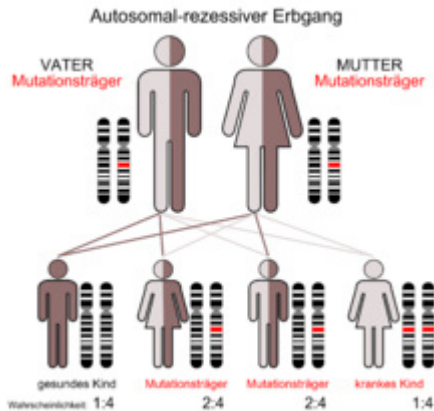
Bei den 2019 erfassten Mutationen stellen nicht-synonyme Mutationen, das sind Punktmutationen, bei denen für eine andere Aminosäure codiert wird, mit 39,4 % den Hauptanteil. Es folgen Frameshift-Mutationen, das sind Verschiebungen des Leserasters von *CFTR* auf der DNA, mit 15,7 % und Spleißmutationen mit 11,3 %. Der Anteil an Nonsense-Mutationen liegt bei 8,4 %, der von in frame-Deletionen und in frame-Insertionen bei 2,1 %. Große Insertionen und Deletionen haben eine Häufigkeit von 2,6 %. Promotermutationen im *CFTR*-Gen, das sind Punktmutationen im Promoterbereich von *CFTR*, die zu einer verminderten Genexpression von *CFTR* führen, sind mit einem Anteil von 0,74 % vergleichsweise selten. Lediglich 13,3 % der erfassten Mutationen in codierenden Bereichen von *CFTR* führen nicht zur Erkrankung. Bei 6,5 % ist der Mutationstyp noch unbekannt.^[1]

Durch den Gründereffekt können manche, eher seltene Mutationen in einigen Populationen deutlich überrepräsentiert sein.^{[18][19]} Der Gründereffekt kann dabei durch religiöse, ethnische oder geografische Isolation entstehen.^[15] So tritt die Stoppmutation W1282X beispielsweise bei aschkenasischen Juden, die Deletion 394delTT in nordischen Völkern, die Insertion 3905InsT in der Schweiz, die Aminosäuresubstitution S549R bei Beduinen und die Spleißmutation 3120+1G→A auf dem afrikanischen Kontinent vergleichsweise häufig bei Mukoviszidosepatienten auf. Ein Spezialfall ist die Mutation 3905InsT. Sie ist nur in der Schweiz, bei der Amischen Gemeinde in Nordamerika und bei Akadiern verbreitet. In der Schweiz liegt sie mit einer Häufigkeit von 4,8 %^[9] auf dem zweiten Platz der *CFTR*-Mutationen. Bei den Amischen wird sogar ein Wert von 16,7 % und bei Akadiern von 14,3 % erreicht.^[20] Ursache hierfür ist der Gründereffekt von Auswanderern aus der Deutschschweiz, die im 18. Jahrhundert die Amische Gemeinde gründeten^[21] und sich auch in Louisiana niederließen.^[20] In Deutschland findet sich die $\Delta F508$ -Mutation bei 72 % der Patienten, die restlichen 28 % weisen allerdings ein ausgesprochen

heterogenes und vielseitiges Spektrum auf, was die genetische Diagnostik erschwert. Über 80 unterschiedliche Mutationen wurden bisher bei deutschen Mukoviszidosepatienten nachgewiesen. Da die Mutationsform den Krankheitsverlauf und zunehmend auch die Behandlungsmöglichkeiten beeinflusst, lässt sich die klinische Prognose bei vergleichsweise seltenen Mutationsformen im *CFTR*-Gen häufig nur schwer stellen. Es gibt zu wenige Patienten und somit kaum Fallbeispiele mit demselben *CFTR*-Genotyp. Von den 1995 bekannten Mutationen ist etwa jede Dritte so selten, dass sie bisher nur in einer einzigen Familie gefunden wurde (engl. *private mutation*). Spontanmutationen sind ausgesprochen selten. Weltweit wurden bisher erst vier Fälle beschrieben.^[22]



Genetik und Molekularbiologie



Autosomal-rezessiver Erbgang

Die Ursache für Mukoviszidose sind verschiedene Mutationen im CFTR-Gen, das beim Menschen auf dem langen Arm von Chromosom 7 (Genlocus q31.2) sitzt. Das CFTR-Gen codiert für das Protein Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Dieses Genprodukt fungiert in der Zellmembran als Chloridkanal. Durch die Veränderung im Gen wird

ebenso das Protein verändert, und die Kanalfunktion bleibt aus oder ist eingeschränkt. Es handelt sich somit um eine Mutation, die zu einem Funktionsverlust des betroffenen Proteins führt (Loss-of-Function-Mutation). Die häufigste Mutation dieses Gens wird $\Delta F508$ genannt. $\Delta F508$ bezeichnet das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin (,F' im Einbuchstabencode) an der Position 508 im CFTR-Protein und betrifft etwa sieben von zehn Menschen mit Mukoviszidose.^[23]

Bisher sind über 2000 verschiedene Mutationen des *CFTR*-Gens bekannt^[1], die in unterschiedlichen Populationen mehr oder weniger gehäuft auftreten. Eine Besonderheit dabei ist, dass bei der Mukoviszidose auch zwei verschiedene Mutationen des *CFTR*-Gens, also zwei verschiedene Allele desselben Gens, dennoch zur Erkrankung führen können. Diese besondere Konstellation eines autosomal-rezessiven Erbgangs wird dementsprechend Compound-Heterozygotie genannt.^[24]

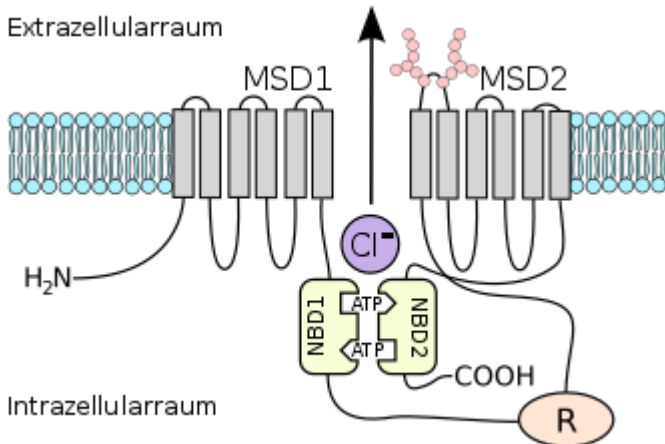
Da Mukoviszidose autosomal-rezessiv vererbt wird, tritt die Erkrankung nur dann auf, wenn der Merkmalsträger von beiden Elternteilen je ein mutiertes Gen erbt. Sind beide Elternteile Träger je eines mutierten und eines

unveränderten Genes, ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zwei intakte Genkopien erhält, 25 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind mit einer intakten und einer mutierten Kopie zwar gesund ist, aber die Mutation weitervererben kann, ist 50 %, und die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind erkrankt, also von beiden Eltern die krankmachende Variante erbt, beträgt ebenfalls 25 %. Sind beide Eltern erkrankt, würden auch alle Kinder die Erkrankung erben. Allerdings ist dies sehr unwahrscheinlich, da die Betroffenen meist unfruchtbar^[25] sind.

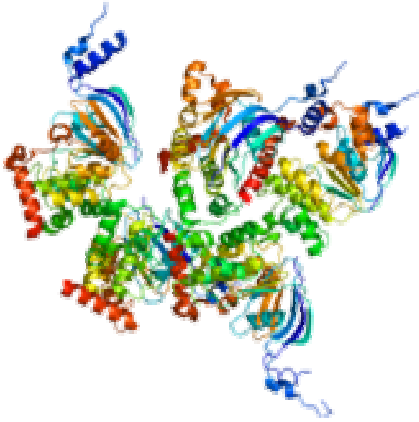
Was Kinder brauchen...

Liebe Respekt Zeit zum
Spielen Spaß haben gesehen
werden gehört werden Deine
Anwesenheit Einen Helden
Umarmungen Die Chance,
Fehler zu machen Zeit zum
Staunen Eine Heldin die
Chance, etwas nochmal zu
versuchen Platz zum
Wachsen Träume Jemand,
der JA zu ihnen sagt
Vertrauen Zuneigung Nähe

Pathologie



Schematischer Aufbau des CFTR-Proteins. Oberhalb der Zellmembran befindet sich der Extrazellularraum. Die Rechtecke (grau) stellen die zwölf transmembranen Helices dar. Die langen Schleifen im Intrazellularraum symbolisieren die zwei ATP-bindenden Kassetten (NBD1 und NBD2) und die R-Domäne.^[26]



Bändermodell des CFTR-Proteins

→ Hauptartikel: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

Das aus 1480 Aminosäuren bestehende CFTR-Protein wird von den Endothelzellen in neun bis zehn Minuten im Endoplasmatischen Retikulum synthetisiert.^[27] Die Faltung des hochkomplexen Proteins dauert etwa 30 bis 120 Minuten. Der Faltungsprozess wird durch ein ganzes Arsenal von Chaperonen,^[28] wie beispielsweise Hsp70, Hsp40, Hsp90 und Calnexin unter

stützt.^[29] Liegt das Protein in diesem Zeitraum nicht korrekt gefaltet vor, so wird über Chaperone wie Hsp70 die Ubiquitin-Protein-Ligase UBR1 rekrutiert, die das falsch gefaltete CFTR ubiquitinyliert und dadurch dem Abbau im 26s-Proteasom zuführt.^[29] Diese Proteinqualitätskontrolle ist ein zellulärer Schutzmechanismus, der für die Aufrechterhaltung eines funktionierenden Proteoms und zum Überleben der Zelle von grundlegender Wichtigkeit ist. Das Kriterium, das über *Abbau im Proteasom* und – im Fall von CFTR – *Transport zur Zellmembran* entscheidet, ist allerdings nicht eine verminderte Funktion des Proteins, sondern seine signifikant reduzierte Faltungskinetik. Möglicherweise würde das Protein, wenn es ausreichend Zeit hätte, noch korrekt falten.^[30] Tatsächlich werden auch im gesunden homozygoten Menschen etwa 75 % der CFTR-Proteine von der Proteinqualitätskontrolle als „falsch“ gefaltet erkannt und abgebaut.^{[27][31]}

Das CFTR-Protein ist ein an der Zellmembran lokalisierter, durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) regulierter Chloridkanal, der vor allem von Epithelzellen exprimiert wird.^[32] Je

nach Mutation kann die Expression des Chloridkanals unterdrückt werden, oder es befinden sich nur defekte oder in ihrer Funktion oder Funktionsdauer eingeschränkte CFTR-Proteine in der Zellmembran. Der Ausfall von CFTR führt zu einer Störung des trans-epithelialen Transports in allen Organen, in denen die Epithelzellen CFTR exprimieren. Dies sind vor allem der Atemtrakt, die Bauchspeicheldrüse, der Dünndarm, die männlichen Geschlechtsorgane und die Haut.^[33] Mukoviszidose ist deshalb eine Multisystemerkrankung. Der Ausfall von CFTR hat hauptsächlich auf das Lungenepithel negative Auswirkungen. Das ist bei gesunden Menschen auf der zur Atemluft liegenden Seite mit einer etwa 5 µm starken Schicht, der *Airway Surface Liquid* (ASL), belegt. Diese Schicht besteht aus einem dünnflüssigen Sol und ist etwas weniger dick als die Zilienlänge (ca. 6 bis 7 µm).^{[34][35]} Auf der ASL schwimmen dickflüssige Mucine, die ein Gel bilden.^[36] Dieses Gel hat beim gesunden Menschen eine Dicke von einem bis wenigen Millimeter.^[34] Gegen inhalierte Pathogene stellt es die erste Abwehrlinie dar. Es ist ein elementarer Bestandteil

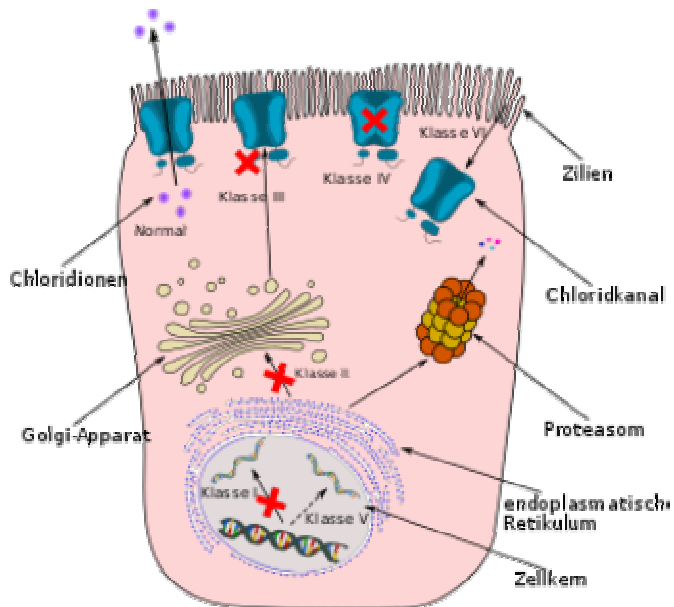
der mukoziliären Clearance. Diese Abwehrlinie ist bei Patienten mit Mukoviszidose geschädigt.

Es gibt zwei unterschiedliche Hypothesen, warum der Gendefekt in *CFTR* zur Störung der mukoziliären Clearance führt. Beide basieren auf der Annahme, dass der primäre Defekt die Funktionsstörung von CFTR bei der Ionenaufnahme ist. Die *High-Salt-Hypothese*^{[37][38]} geht davon aus, dass die Epithelien durch den CFTR-Defekt nicht mehr ausreichend Natriumchlorid absorbieren. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von Kochsalz (*high salt*) in der ASL, wodurch wiederum die Wirkung von sezernierten antimikrobiellen Peptiden, wie beispielsweise β -Defensin, stark eingeschränkt ist.^{[37][38]} Nach der *Low-Volume-Hypothese*^[39] ist dagegen die Konzentration von Natriumchlorid in der ASL und im Plasma gleich. Allerdings soll der Ausfall von CFTR zu einer vermehrten Expression von epithelialen Natriumkanälen (ENaC) führen, was einen erhöhten Transport von Natriumionen in die Zelle zur Folge hat. Um den osmotischen Druck auszugleichen, strömen daraufhin Wassermoleküle von der basolateralen Seite in die Epithelien, was zu einer Reduktion des Volumens (*low volume*) der ASL

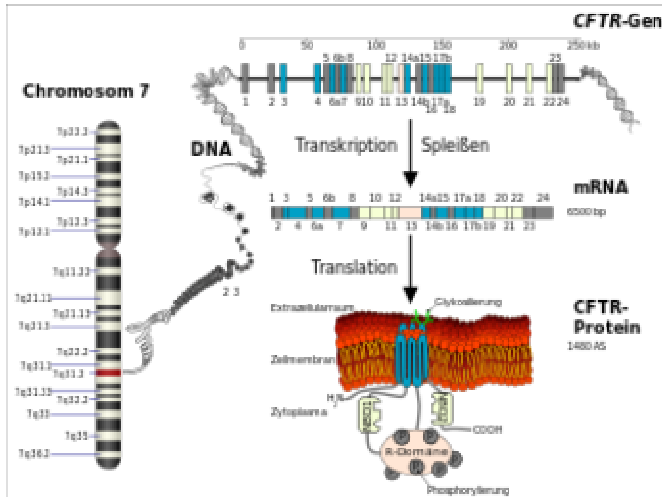
führt.^[40] Die dünnere ASL bewirkt eine stark eingeschränkte mukuziliäre Clearance, wodurch die Besiedlung des Mucus mit Pathogenen erleichtert wird.^[41] Beide Hypothesen entstanden am Ende der 1990er Jahre und wurde lange Zeit kontrovers diskutiert.^{[41][42][43][44]} Aus beiden Hypothesen lassen sich unterschiedliche, sich widersprechende Behandlungsmöglichkeiten ableiten. Nach der Low-Volume-Hypothese sollte die Zufuhr von Wasser in die ASL zur Verbesserung führen, während nach der High-Salt-Hypothese die Entfernung des Kochsalzes aus der ASL die bessere Strategie wäre.^[45]

Das CFTR-Protein ist physiologisch mehr als nur ein Chloridkanal an der Zellmembran. Neben dem zuvor erwähnten Einfluss auf die Expression von epithelialen Natriumkanälen reguliert CFTR auch die *Outwardly Rectifying Chloride Channels (ORCC)*^[46] und den *Renal Outer Medullary Potassium Channel (ROMK)*^[47]. Zudem wird der Chlorid-gekoppelte Hydrogencarbonat-Transport^[46] und die Aufnahme von Sphingolipiden^[48] durch CFTR beeinflusst.

Mutationsklassen



Die sechs verschiedenen Mutationsklassen.



Schematische Darstellung, wie aus dem *CFTR*-Gen auf Chromosom 7 das CFTR-Protein entsteht. Die Mutation ΔF508 betrifft die R-Domäne.

Die fast 2000 Mutationen, die Mukoviszidose verursachen, lassen sich in sechs Klassen einteilen, die sich in ihrem Pathomechanismus unterscheiden.^[49] So führen einige Mutationen zum nahezu vollständigen Ausfall der Synthese des CFTR-Proteins. Bei anderen wird beispielsweise der Einbau des Proteins in die

Zellmembran verhindert, oder der Ionenkanal des Proteins ist blockiert bzw. nur eingeschränkt leitfähig.^[22] Mit Ausnahme der Gruppe der homozygoten Patienten mit $\Delta F508$ -Mutation sind die anderen Patientengruppen vergleichsweise klein. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS), die das Ziel haben einen bestimmten Genotyp einem bestimmten Phänotyp – in diesem Fall die Ausprägung der Mukoviszidose – zuzuordnen, sind deshalb nur bei wenigen, häufigen *CFTR*-Mutationstypen möglich.^[8] Grundsätzlich führen die vielen unterschiedlichen Genotypen, bei denen neben den homozygoten auch noch die compound-heterozygoten *CFTR*-Varianten zu berücksichtigen sind, zu einer Vielzahl unterschiedlicher Phänotypen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen, Schweregraden und letztlich auch Lebenserwartungen.^{[50][51]}

Nicht immer ist die Klassifizierung konsistent mit dem Pathomechanismus, sondern manchmal nach dem Phänotyp gerichtet. Die Mutation A455E wird beispielsweise der Klasse V zugerechnet. Sie führt verglichen mit $\Delta F508$ zu einer milderer Ausprägung der Mukoviszidose.^[52] Im Jahr 2014 stellte eine

Arbeitsgruppe aber fest, dass bei dieser Mutation tatsächlich ein Großteil des Proteins im Proteasom abgebaut wird, was – wie im Fall von $\Delta F508$ – einer Klasse-II-Mutation entspricht. Der Unterschied zu $\Delta F508$ liegt offensichtlich lediglich darin, dass ein geringerer Anteil von A455E im Proteasom abgebaut wird, was letztlich zur milderen Ausprägung der Mukoviszidose bei dieser Mutation führt.^[53]

Klasse I

Bei Klasse-I-Mutationen ist der Gendefekt so schwerwiegend, dass kein CFTR-Protein produziert wird. Die Ursache hierfür können verfrühte Stopcodons (Stoppmutationen) sein, die bei der Transkription zu einer instabilen mRNA führen. Alle Stoppmutationen, mit Ausnahme von R1162X, gehören zur Klasse I.^[22] Der nonsense-mediated mRNA Decay (NMD) ist ein zellulärer Kontrollmechanismus der vorzeitige Stopcodons in der mRNA erkennt und deren Expression als verkürzte Proteine verhindert. Beispiele für Klasse-I-Mutationen sind Gly542X, Trp1282X, und Arg553X. Eine andere Ursache können kanonische Spleißmutationen, wie zum Beispiel 621+1G→T, und

chromosomale Deletionen, wie *CFTR*del2,3, sein, die ebenfalls zum Ausfall der CFTR-Produktion im Endoplasmatischen Retikulum führen.^[54] Etwa 5 bis 10 % aller Mukoviszidosepatienten haben Klasse-I-Mutationen.^[55]

Klasse II

Eine Proteinsynthese findet bei Klasse-II-Mutationen zwar statt, jedoch stimmt durch eine Mutation im *CFTR*-Gen die Primärstruktur des CFTR-Proteins nicht. Dies wirkt sich auf die Tertiärstruktur des Proteins aus, das Protein ist falsch gefaltet. Diese Proteinfehlfaltung wird von der Proteinqualitätskontrolle der Zelle erkannt, das Protein wird ubiquitinyliert, ins Proteasom transportiert und dort zerlegt. Die weltweit häufigste *CFTR*-Mutation $\Delta F508$ gehört zu dieser Klasse, ebenso wie die Mutationen Asn1303Lys, Ile507del, Arg560Thr und Gly85Glu.^[54]

Klasse III

Im Fall von Klasse-III-Mutationen wird das CFTR-Protein produziert und an der Zellmembran auch exprimiert. Der Chloridkanal ist allerdings nicht funktionsfähig, weil er sich nicht öffnen lässt. Beispiele für diese Klasse sind die Mutationen Gly551Asp, Gly178Arg, Gly551Ser und Ser549Asn.^[54] In Deutschland sind etwa 3 % der Mukoviszidosepatienten dieser Mutationsklasse zuzuordnen.^[56]

Klasse IV

Auch bei Klasse-IV-Mutationen wird CFTR an der Zellmembran exprimiert. Der Chloridkanal lässt sich öffnen, allerdings ist seine Durchlässigkeit für Chloridionen stark eingeschränkt. Dies ist beispielsweise bei den Mutationen Arg117His, Arg347Pro, Arg117Cys und Arg334Trp der Fall.^[54]

Klasse V

Bei Klasse-V-Mutationen wird zu wenig CFTR-Protein produziert. Ursache hierfür sind meist Mutationen in Introns, die zum alternativen Spleißen führen und

dadurch unmittelbar negativ die Menge an produziertem CFTR-Protein beeinflussen. Beispiele hierfür sind die Mutationen 3849 + 10kbC→T, 2789 + 5G→A und 5T.^[54]

Klasse VI

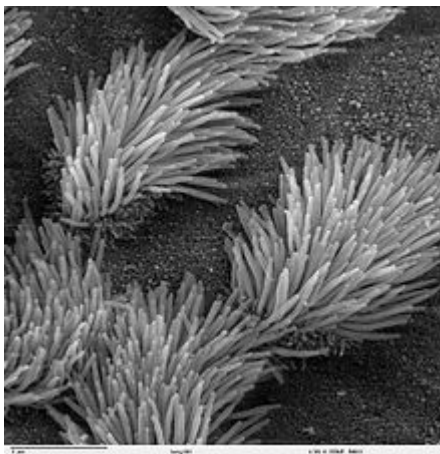
Die Mutationsklasse VI ist vergleichsweise selten. Bei ihr wird funktionsfähiges CFTR-Protein an der Zellmembran exprimiert, allerdings ist die Stabilität des Proteins an der Zellmembran reduziert, so dass es vergleichsweise schnell wieder in das Zytoplasma zurückkehrt und abgebaut wird. Ein Beispiel hierfür ist die Mutation 4326delTC.^[54] Im Vergleich zum Wildtyp hat dieses Genprodukt eine um den Faktor 5 bis 6 höhere Degradationsrate.^[57]



Klinisches Bild

Je nach Typ der Mutation sind die Symptome der Erkrankung mehr oder weniger stark ausgeprägt.^[22] Hat der Patient verschiedene Mutationen der *CFTR*-Gene beider Chromosomen, kommt es nur zur Ausprägung der Symptome des geringeren Defekts. Menschen mit wenig beeinträchtigenden Mutationen haben häufig nur Bauchspeicheldrüsenprobleme, bei schwerwiegenden Mutationen können alle genannten Symptome auftreten.

Atemtrakt



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Zilien
des Lungenepithels



Trommelschlagelfinger bei einem
Mukoviszidosepatienten. Sie entstehen durch
chronischen Sauerstoffmangel.

Bei Mukoviszidosepatienten ist der Schleim in
den Bronchien deutlich zähflüssiger als bei gesunden
Menschen. Dies führt zu
chronischem Husten, Bronchiektasen, häufig
wiederkehrenden Lungeninfekten und
schweren Lungenentzündungen. Das zähe Sekret kann
vom Flimmerepithel der Luftröhre und der Bronchien nur

schwer abtransportiert werden. Daher stellt es ein gutes Nährmedium für Krankheitserreger wie Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus, vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung, und im weiteren Verlauf^[58] Pseudomonas aeruginosa, der Burkholderia cepacia Komplex (bedeutsam: Burkholderia cepacia, B. cenocepacia und B. multivorans^[59]), Stenotrophomonas maltophilia und die „schwarze Hefe“ (Exophiala dermatitidis und Exophiala phaeomuriformis) dar. Häufig leiden Betroffene auch an Aspergillose. Zugenommen hatte zu Beginn des 21. Jahrhunderts auch der Nachweis von multiresistenten gramnegativen Stäbchen und Nichttuberkulösen Mykobakterien sowie Inquilinus limosus, Ralstonia-Arten und Pandoraea^[60] aus den Atemwegen. Eine Folge der häufigen und langwierigen Lungeninfekte kann zunehmende Lungeninsuffizienz sein, die sich durch chronischen Sauerstoffmangel und Atemnot bemerkbar macht. Durch den chronischen Sauerstoffmangel hat die Mehrzahl der betroffenen Menschen Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger. Die chronischen endobronchialen Infektionen führen im

Endstadium

zu Zysten, Trachealdivertikeln, Abszessen und Lungenfibrose, also zu einer extensiven Zerstörung der Atemwege, die auch meist die Ursache für die frühe Sterblichkeit von Mukoviszidosepatienten ist.^[61] Über 90 % der Patienten sterben an den Folgen der chronischen Infektion der unteren Atemwege.^[56]

Oxidativer Stress reduziert die Expression von CFTR in der Lunge.^[62] So konnten bei gesunden Rauchern, im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern, Hinweise auf niedrigere Werte von CFTR in der Lunge gefunden werden.^[63] Oxidativer Stress wiederum kann durch Glutathion, ein körpereigenes Antioxidans, reduziert werden. Es hat eine wichtige Funktion zum Schutz der Lunge bei oxidativem Stress.

Das Enzym Glutamatcysteinligase beeinflusst die Glutathion-Synthese in den Zellen.

Ein Polymorphismus am *GCLC*-Gen, das für die Glutamatcysteinligase codiert, kann eine erhöhte Produktion von Glutathion in der Lunge bewirken. In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden 440 Mukoviszidose-Patienten auf den möglichen Einfluss des *GCLC*-Polymorphismus auf das Krankheitsbild

untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem funktionalen Polymorphismus von *GCLC* und der Schwere der Mukoviszidose bei Patienten mit einem *CFTR*-Genotyp der milden Form festgestellt.^[64]

Verdauungstrakt[

Im Darm kommt es bei Säuglingen in 10 bis 20 % der Fälle zu einem Mekoniumileus. Dies ist ein schwerer Darmverschluss (Ileus), der durch die zähen ersten Faeces (Mekonium) hervorgerufen wird^[65] – häufig die erste Manifestation der Mukoviszidose. Bei Älteren finden sich in 20 % Obstruktionssyndrome durch zähflüssige Darmsekrete. Hierbei kann es im Einzelfall zur Komplikation kommen, dem sogenannten Mekoniumileus-Äquivalent. Es macht sich durch wiederholt auftretende Bauchschmerzen, tastbaren Darminhalt und einer Darmverlegung (Obturatorio intestini) bemerkbar. Begleitet werden diese Symptome noch durch Erbrechen.^[66]

Auch die Funktion der Bauchspeicheldrüse ist gestört. Durch das fehlende Sekret entstehen chronische

Durchfälle, Fettstuhl, Maldigestion, Mangelernährung und Verdauungsstörungen sowie Untergewicht. Die zunehmende Fibrosierung der Bauchspeicheldrüse führt zu einem Untergang der Langerhans-Inseln, wodurch es zum *pankreatogenen* Diabetes mellitus kommen kann. Man spricht in diesen Fällen von einem CF-assoziierten Diabetes (CFRD), der zum Diabetes mellitus Typ 3 gerechnet wird.^[67]

Etwa 75 % der Patienten über 19 Jahren haben eine gestörte Glucosetoleranz. Bereits bei Kindern ist das Risiko für einen Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) um den Faktor 10 höher als bei gleichaltrigen gesunden Kindern. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an. Meist wird eine frühzeitige Verabreichung von Insulin empfohlen, das mit seiner anabolen Wirkung auch zur Kräftigung des Patienten beiträgt.^{[68][67]}

Durch Störung der Leber- und Gallenwegsfunktion neigen betroffene Erwachsene zu Leberzirrhose und Gallensteinen. Bei 5,6 % der Patienten entwickelt sich eine Leberzirrhose,^[69] und bei bis zu 25 % bilden sich Gallensteine.^{[70][56]}

Skelettsystem



Computertomographie eines akuten Bruchs der 5. Rippe eines 37-jährigen Patienten mit Mukoviszidose. Darunter in der 6. und 7. Rippe subakute Pseudarthrosen infolge nicht verheilter Rippenfrakturen.^[71]

Die bei Mukoviszidosepatienten in den vergangenen Jahrzehnten erreichten erheblichen Verbesserungen in der Überlebensrate führen zum vermehrten Aufkommen von Spätkomplikationen, zu denen Osteoporose zählt.^[72] Etwa ein Drittel aller erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose leidet auch

an Osteoporose.^[73] Diese Patienten haben eine signifikant reduzierte Knochendichte.^{[74][75]} Dies erhöht das Risiko von Knochenbrüchen und die Ausbildung einer Kyphose („Buckel“).^[76] Rippenfrakturen sind bei erwachsenen Mukoviszidosepatienten um den Faktor 10 bis 100 häufiger als in einer gesunden Vergleichsgruppe.^{[71][76]}

Die genauen Ursachen für die reduzierte Knochendichte sind noch nicht ausreichend erforscht. Es handelt sich offensichtlich um ein sehr komplexes Zusammenspiel mehrerer Pathomechanismen. Eine wesentliche Rolle spielt dabei schlechter Ernährungszustand, die Malabsorption von Vitamin D und K,^[72] sowie ein verminderter Calcium- und Phosphatgehalt im Serum.^[77] Studien konnten zudem zeigen, dass während infektiöser Phasen die Knochenresorption (Knochenabbau) erhöht ist und Störungen in der Knochenbildung zu beobachten sind.^[72] So ist in solchen Phasen die Zahl der für den Knochenabbau verantwortlichen Osteoklasten signifikant erhöht.^{[78][79]} Neuere Forschungsergebnisse deuten außerdem darauf hin, dass die gestörte Funktion des CFTR-Proteins zu einer Funktionsstörung der für die

Knochenbildung

verantwortlichen Osteoblasten führt.^[72] Osteoblasten exprimieren CFTR.^[80] Das Fehlen des Chloridkanals führt bei Osteoblasten offensichtlich zu Störungen des Gleichgewichts

zwischen Osteoprotegerin und Prostaglandin E₂.^[81] Auch die langzeitige Anwendung von Medikamenten, insbesondere von Glucocorticoiden zur Verbesserung des respiratorischen Zustands, kann den Knochenabbau fördern. Dies ist vor allem bei Mukoviszidosepatienten mit einer Lungentransplantation der Fall. Sie erhalten zu Unterdrückung der Organabstoßung in der akuten Phase Glucocorticoide in hohen, danach in niedrigen Dosen.^{[82][72]}

Fortpflanzungsorgane

→ *Hauptartikel: Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens*

Erkrankte Männer sind in den meisten Fällen unfruchtbar.^[83] Spermien werden zwar normal gebildet, aber es fehlen beidseitig die Samenleiter. Dies wird als kongenitale bilaterale Aplasie des Vas

deferens (CBAVD für engl. *congenital bilateral aplasia of vas deferens*) bezeichnet. CBAVD ist ein eigenständiges Krankheitsbild, bei dem 75 bis 80 %^[84] der betroffenen Männer Mutationen im *CFTR*-Gen tragen.^[85] Bei den Betroffenen können alle anderen Symptome einer Mukoviszidose fehlen. Solche Fälle können als milde Sonderform einer Mukoviszidose angesehen werden. Verantwortlich für die milde Ausprägung ist ein besonderes Mutationsspektrum, insbesondere des 5T-Allels. 70 bis 80 % der Männer mit CAVD haben zwei Mutationen im *CFTR*-Gen, wobei eine davon ein mildes Allel ist, das beispielsweise nur einen Aminosäureaustausch in einer Transmembranregion verursacht.^[22]

Bei Frauen ist durch zähflüssige Sekrete im Zervixkanal die Fruchtbarkeit vermindert. Etwa 50 % der Patientinnen sind empfängnisfähig.^[25] Bei stabiler Gesamtsituation ist für Mukoviszidose-Patientinnen das Austragen einer Schwangerschaft möglich.

Diagnostik

→ Hauptartikel: Schweißtest und DNA-Analyse

Mittels Pränataldiagnostik kann man bereits vor der Geburt eine mögliche Mukoviszidose nachweisen. Sie wird üblicherweise empfohlen, wenn in der Familie bereits ein erkranktes Kind vorhanden ist. Für die Geschwister eines Mukoviszidosepatienten, des sogenannten Indexpatienten, sowie für die Geschwister der heterozygoten Eltern kann sie ebenfalls angezeigt sein. Dies gilt auch für Mukoviszidosepatienten mit Kinderwunsch, beispielsweise über In-vitro-Fertilisation. Für entferntere Verwandte des Indexpatienten besteht in der Regel kein Grund zur Pränataldiagnostik. Für sie ist das Risiko eines Kindes mit Mukoviszidose kleiner als die allgemeine perinatale Sterblichkeit.^[86] Vor der Pränataldiagnostik ist eine eingehende klinisch-genetische Beratung notwendig, um die Eltern über alle Risiken des Eingriffs, der Erkrankung und die Möglichkeiten eines Schwangerschaftsabbruchs zu informieren. Vor der Pränataldiagnostik wird außerdem aus dem Blut des Indexpatienten und seiner Eltern eine CFTR-Genotypanalyse durchgeführt. Wenn der

Mutationsgenotyp des Indexpatienten bekannt ist, ist die pränatale Diagnostik anhand der DNA aus fetalem Material möglich. Zur Probengewinnung sind zwei Verfahren etabliert: die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung). Erstgenannte wird meist in der 10. bis 14. und letztgenannte in der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt.^[86]

Der Schweißtest ist bei Verdacht auf Mukoviszidose bei Kleinkindern und Kindern das Mittel der Wahl.^[87] Dabei wird mit Hilfe des Arzneistoffs Pilocarpin die Schweißausscheidung stimuliert. Dazu wird ein schwacher Gleichstrom auf der Haut angelegt, der die Diffusion von Pilocarpin zu den Schweißdrüsen der Haut vermittelt. Dieses Verfahren wird Iontophorese genannt. Mit einer Kapillare wird eine Schweißprobe aus dem stimulierten Areal aufgesaugt und die Probe quantitativ auf den Gehalt von Natrium oder Chlorid analysiert. Liegt der Gehalt an Natriumchlorid in der Probe oberhalb von 80 mmol/l, so besteht ein erheblicher Verdacht auf Mukoviszidose. Der Normalwert liegt im Bereich von 5 bis 55 mmol/l. Der Schweißtest wird üblicherweise an zwei Tagen

wiederholt. Fällt er positiv aus oder sind die Ergebnisse nicht eindeutig, erfolgt im Normalfall eine DNA-Analyse (Gentest).^[88]

Eine aufwendigere Alternative zum Schweißtest ist die Bestimmung von immunreaktivem Trypsin im Blutserum.^[88] Er wird üblicherweise am fünften Lebenstag durchgeführt. Dazu wird Vollblut aus der Ferse entnommen und das Trypsin mittels Radioimmunassay bestimmt. Der Normalwert liegt unterhalb von 80 ng/ml. Die Ergebnisse sind aussagekräftiger als beim Schweißtest.^[89]

Die ersten Programme für ein Neugeborenencreening (NGS) auf Mukoviszidose begannen 1981 in Neuseeland und Australien.^[90] In der Schweiz wird seit 2011 im Rahmen des Neugeborenencreenings routinemäßig auch auf Mukoviszidose geprüft.^[91] Derzeit (Stand 2013) wird dies auch in den Vereinigten Staaten, England, Irland, Schottland, Frankreich, Österreich, Polen, in den Niederlanden sowie in Regionen Italiens und Spaniens so gehandhabt.

In Mecklenburg-Vorpommern wird seit 2012 bei allen Neugeborenen im Rahmen des Neugeborenenenscreening auf Stoffwechselkrankheiten auch ein Test auf Mukoviszidose angeboten.^[92] 2013 wurden nur etwa 15 % der Neugeborenen in Deutschland auf Mukoviszidose hin untersucht. Deshalb wird nur bei etwa 58 % der Kinder mit Mukoviszidose die Erkrankung im ersten Lebensjahr erkannt. Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung beträgt 4,8 Jahre. 7,6 % der Patienten sind bei der ersten Diagnosestellung 18 Jahre oder älter (Stand 2012).^[93] Eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht eine zeitnahe Behandlung, mit der der Verlauf und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann. Gegenüber der klinischen Diagnosestellung verspricht man sich auch einen langfristigen Kostenvorteil.^[94] Es gibt daher seit Jahren, speziell aus dem Bereich der Ärzteschaft, die Forderung nach einem bundesweiten Neugeborenenenscreening.^{[95][94]} In den Vereinigten Staaten, Großbritannien, Frankreich und Australien wird ein genbasiertes Verfahren verwendet. Das deutsche Gendiagnostikgesetz gestattet dies nur unter

strengen Auflagen. Auch deshalb wird in Deutschland der Trypsin-Test favorisiert.^[96]

Als wesentliches Kriterium für die Sinnhaftigkeit eines Neugeborenen Screenings gelten die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gestellten Grundsätze, dass es *„sich um eine ernsthafte Erkrankung handeln muss, deren Ätiologie und Pathogenese verstanden ist, die nach einem latenten oder fröhsymptomatischen Stadium manifest wird, für die es die medizinischen und organisatorischen Möglichkeiten einer erfolgreichen Behandlung gibt und für die geeignete Test- und Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen“*.^[97]

Ein allgemeines Heterozygoten-Screening mit einer eugenischen Zielsetzung wird von den meisten Genetikern, Pädiatern und vor allem erwachsenen Mukoviszidosepatienten strikt abgelehnt.^[86] Die Erfassung heterozygoter Merkmalsträger beim Trypsin-Test wird ebenfalls als problematisch angesehen.^[98] Von der *European Community Concerted Action for Cystic Fibrosis* kommt die Empfehlung, den Test auf *CFTR*-

Heterozygotie auf Probanden mit positiver Familienanamnese zu beschränken.^[86]

2005 wurde die Erstdiagnose ‚Mukoviszidose‘ nur zu 6 % über ein Screening gefunden. Am häufigsten wurde die Diagnose nach pulmonalen (27,6 %) und gastrointestinalen, gepaart mit pulmonalen Beschwerden (21,6 %) gestellt. Rein gastrointestinale Beschwerden führten in 14,2 % und ein Mekoniumileus in 11,2 % zum entsprechenden Befund. In 6,7 % der Fälle war es ein Geschwisterkind.^[65]

Seit dem 1. September 2016 wird bundesweit ein generelles Neugeborenencreening durchgeführt. Es umfasst das immunreaktive Trypsin, das pankreatitisassoziierte Protein und eine CFTR-Genetik.^[99]

Therapie

Dank Krankengymnastik, Inhalationen und Medikamenten, insbesondere durch ständig verbesserte Verdauungsenzyme und Antibiotika, die in den vergangenen Jahren auf den Markt gekommen sind, hat sich die Prognose der erkrankten Menschen in den letzten Jahren erheblich verbessert. Die Behandlung wirkt jedoch nicht ursächlich heilend, sondern nur symptomatisch. Die Mukoviszidose ist ein Systemdefekt, der verschiedene Organe betrifft. Da in etwa 97 % der Fälle eine ursächliche Behandlung (z. B. via Gentherapie) realistisch unmöglich ist, muss jede Störung der einzelnen Organsysteme noch gesondert therapiert werden.

Symptomatische Behandlung

Bei Kindern mit Gedeihverzögerung kann eine Therapie mit Wachstumshormonen indiziert sein. Ein besseres Wachstum mit verbessertem Körpergewicht führt auch zu weniger Krankenhausaufnahmen, weniger Antibiotika-Behandlungen und einer verbesserten Lungenfunktion.^[100] Die Supplementation

mit den Vitaminen A, D, E und K sind ein wichtiger Bestandteil der symptomatischen Behandlung.^[101]

Die Lunge der Patienten wird häufig von immer wiederkehrenden Infekten heimgesucht, die das Lungengewebe dauerhaft schädigen. Insbesondere Problemkeime wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* oder resistente Keime können schwere Lungenentzündungen verursachen. Große Bedeutung kommt daher der Bekämpfung dieser Keime zu. Die Lunge der meisten betroffenen Erwachsenen weist eine chronische Besiedelung mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* auf, was häufig zur Verschlechterung der Lungensituation führt. Einige der genannten Bakterien, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, bilden zusammen mit dem zähen Schleim einen Biofilm in der Lunge der Erkrankten. Durch den zähen Schleim finden die Bakterien idealen Nährboden vor, in dem sie sich regelrecht verschanzen und für Antibiotika schwer zugänglich sind. Hier werden hochdosierte Antibiotika-Gaben meist intravenös und in dreimonatigen Abständen über eine Dauer von 14 Tagen verabreicht.

Bei der antimikrobiellen Behandlung der Mukoviszidose unterscheidet man vier Therapieprinzipien:

- prophylaktische Dauertherapie (kein Erregernachweis, keine Symptome)
- Frühtherapie oder Eradikationsbehandlung (Erregernachweis, keine Symptome)
- Exazerbationstherapie (mit oder ohne Erregernachweis, Symptome)
- Suppressionstherapie (chronischer Erregernachweise, keine oder chronische Symptome der Atemwege)^[102]

Neben Medikamenten zur Inhalation, die den zähen Schleim lösen, kommen auch Inhalationsmedikamente zur Erweiterung der Bronchien zum Einsatz, ebenso Antibiotika und Corticosteroide, die ebenfalls inhalativ appliziert werden. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* wird meist Ciprofloxacin – für Kinder ab 5 Jahren^[103] – und Gentamicin^[104] verabreicht. Nach der Inhalation von Schleimlösern wird eine autogene Drainage oder modifizierte autogene Drainage angewendet. Beides sind speziell entwickelte Atemtechniken, die es dem Patienten ermöglichen, ohne

fremde Hilfe das zähflüssige Sekret aus den tief gelegenen Atemwegen hochzubefördern und es dann abzu husten.^[101]

Bei zunehmender Lungeninsuffizienz wird der Atemluft dauerhaft Sauerstoff zugemischt (Sauerstoff-Langzeittherapie). Unter dem Markennamen *Pulmozyme* wird rekombinante humane DNase (rhDNase, Dornase alpha) als inhalatives Medikament zur Auflösung der im Schleim vorhandenen DNA-Filamente eingesetzt. Diese DNA-Filamente sind Überbleibsel von neutrophilen Granulozyten. Neutrophile Granulozyten sind Zellen des Immunsystems, die in die Lunge einwandern, um dort angesiedelte Bakterien zu attackieren. Danach werden die neutrophilen Granulozyten von anderen Zellen des Immunsystems entsorgt, wobei besagte DNA-Filamente der neutrophilen Granulozyten übrig bleiben. Diese DNA-Filamente tragen zusätzlich zur Zähigkeit des ohnehin schon zähen Schleims in der Lunge bei. Durch die Gabe von Dornase alpha wird die Spinnbarkeit des Schleims herabgesetzt und die mukoziliäre Clearance verbessert.^[105]

Bei Sonderproblemen wie Diabetes mellitus oder gestörter Produktion von Gallensäuren müssen auch diese Erkrankungen medikamentös behandelt werden. Bei auftretendem Darmverschluss, dem sogenannten Mekoniumileus-Äquivalent, muss sofort ärztliche Hilfe beansprucht werden.

Für die Behandlung von Osteoporose bei Mukoviszidose gibt es bisher noch keine Richtlinien. Der Schwerpunkt sollte bei vorbeugenden Maßnahmen liegen, die unter anderem eine gesunde Ernährung mit Calcium- und Vitamin-D-Substitution sowie körperliche Aktivität beinhalten. Eine vorhandene Osteoporose kann prinzipiell

mittels Bisphosphonaten, Hormonersatztherapie oder Calcitonin behandelt werden. Die wenigen verfügbaren Studien über Bisphosphonatbehandlung bei Patienten mit Mukoviszidose belegen zwar eine Zunahme der Knochendichte, aber die Zahl der Knochenbrüche wird nicht signifikant gesenkt.^{[73][72]} Über die Behandlung der Osteoporose

mit Raloxifen, Strontiumranelat und Teriparatid bei Patienten mit Mukoviszidose liegen noch keine Studienergebnisse vor.^[72] Die Gabe von

Wachstumshormonen führt bei Kindern und Heranwachsenden in der Regel zu einer erhöhten Knochendichte.^[106]

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen in einer speziellen Ambulanz im Krankenhaus, einer Uniklinik oder bei einem niedergelassenen Spezialisten sind wesentlicher Therapiebestandteil.

Im Frühjahr 2008 wurde am Klinikum Essen die Indikation für Amitriptylin auf Mukoviszidose erweitert.^{[107][108]} Amitriptylin hemmt die saure Sphingomyelinase indirekt^[109] und wirkt damit als FIASMA (Funktioneller Inhibitor der sauren Sphingomyelinase).

Unterstützende Maßnahmen

Dem durch die exokrine Pankreasinsuffizienz bedingten Gewichtsverlust wird durch die Gabe energiereicher, fettreicher Kost und die Verabreichung von Verdauungsenzymen (Pankreatine, Pilzenzyme) entgegengewirkt. Dem Körpergewicht von Mukoviszidose-Patienten kommt große Bedeutung zu. Je länger ein normales oder ideales Gewicht gehalten

und Untergewicht verhindert werden kann, desto günstiger wirkt sich dies auf die Lungenfunktion aus. Erkrankte mit starkem Untergewicht weisen bei den Kontrolluntersuchungen in der Regel schlechtere Lungenfunktionswerte auf als solche mit normalem Körpergewicht oder mit nur minimalem Untergewicht. Von dieser Regel gibt es selbstverständlich Ausnahmen. Zu beachten ist, dass die erschwerte Atmung (z. B. durch Obstruktion der Lunge) den Energieumsatz abermals erhöht. Dieser Tatsache wird üblicherweise durch höhere Zufuhr von Nahrungsenergie Rechnung getragen.

Zur unterstützenden Therapie gehört regelmäßige sportliche Betätigung wie Laufen, Joggen, Radfahren, Tanzen o. ä. Die für den Einzelnen jeweils günstigste Sportart wird dem jeweiligen Gesundheitszustand angepasst und vom behandelnden Arzt empfohlen.

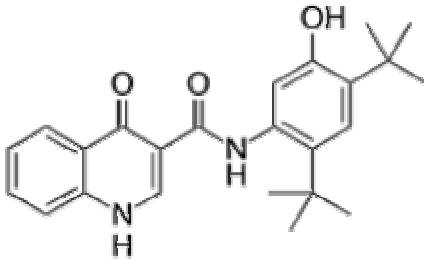
Lungentransplantation

Organtransplantationen, besonders von Lunge, Leber und Bauchspeicheldrüse, werden heute regelmäßig in Transplantations-Zentren durchgeführt und stellen für

viele Menschen eine Alternative in der Behandlung der Mukoviszidose dar. Der Nutzen einer Lungentransplantation bei dieser Indikation ist jedoch umstritten.^[110]

Wenn die Einsekundenkapazität FEV₁ der Lunge unter einen Wert von 30 % des Normbereiches sinkt und Bluthusten (Hämoptyse) gehäuft auftritt, liegt die Zweijahres-Überlebensrate bei nur noch etwa 50 %. In solchen Fällen kann eine Lungentransplantation angebracht sein. Allerdings beträgt die Wartezeit auf ein Spenderorgan ein bis drei Jahre, und nur jeder dritte bis sechste Patient kann ein Spenderorgan erhalten. Wegen des Mangels an Organspendern sterben deshalb die meisten Anwärter auf ein Spenderorgan. Üblicherweise wird eine Doppellungentransplantation durchgeführt. Dies ist notwendig, da die Immunsuppression, mit der die Abstoßung des Spenderorgans verhindert wird, die Infektionen des verbleibenden Lungenflügels forcieren würde. Außerdem würde das Spenderorgan infiziert werden. Die Dreijahresüberlebensrate nach einer Lungentransplantation liegt bei etwa 60 %.^[111]

Medikamentöse Behandlung der primären Krankheitsursache



Die Strukturformel von Ivacaftor

Eine medikamentöse Behandlung der primären Krankheitsursache, also des Defektes, beziehungsweise der stark eingeschränkten Funktion des CFTR-Proteins, orientiert sich an den sechs Mutationsklassen. Für die Mutationsklassen I und II sind sogenannte *Korrektoren* in der Entwicklung, für Klasse-III-Mutationen *Potentiatores*. Korrektoren sollen defektes CFTR korrigieren, und Potentiatores sollen die Funktionalität oder die Anzahl der Chloridkanäle erhöhen. Ziel der Forschung ist, die CFTR-Funktion auf mindestens 5 % des Normalwertes anzuheben. Man geht davon aus, dass ab diesem Wert

die Schwere der Symptome erheblich reduziert wird oder die wichtigsten Manifestationen der Krankheit eliminiert werden können.^[112]

Zugelassene Arzneimittel

Mit Ivacaftor (*Kalydeco*) von Vertex Pharmaceuticals wurde 2012 das erste Medikament zugelassen, das gegen die primäre Ursache einer Mukoviszidose gerichtet ist.^[113] Bis zu diesem Zeitpunkt konnte Mukoviszidose nur symptomatisch behandelt werden. Ivacaftor wurde im Januar 2012 von der Food and Drug Administration (FDA)^[114] und im Juli desselben Jahres von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)^{[115][116]} für die Behandlung von Patienten im Alter über sechs Jahren mit einer G551D-Mutation^[117] freigegeben.^[118] Etwa 4 bis 5 % aller Mukoviszidose-Patienten weisen diese Mutation auf.^[119] Dies entspricht etwa 3000 Patienten weltweit.^[13] In Europa haben etwa 1500 Mukoviszidose-Patienten eine G551D-Mutation.^[119] In Deutschland weisen nur für etwa 2 % der Mukoviszidose-Patienten die notwendige Indikation für eine Behandlung mit

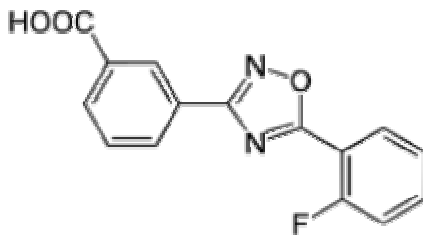
Ivacaftor auf.^[120] Mit der Zulassung von Ivacaftor begann bei der Mukoviszidose die Ära der personalisierten Medizin.^[101] Die Behandlungskosten betragen in den Vereinigten Staaten etwa 300.000 \$ pro Patient und Jahr.^[121] Ivacaftor wurde mit finanzieller Unterstützung der US-amerikanischen Patientenorganisation *Cystic Fibrosis Foundation* entwickelt. Vertex Pharmaceuticals erhielt insgesamt 75 Millionen \$.^[121] Die Foundation bekommt dafür einen Teil der Gewinne von Vertex Pharmaceuticals.^[119] In Deutschland werden die Behandlungskosten in Höhe von über 330.000 € pro Patient und Jahr^[122] von den gesetzlichen Krankenkassen voll übernommen.^[120] Im Vergleich dazu liegen die Arzneimittelkosten der Standardtherapie bei etwa 21.000 € pro Patient und Jahr. Eine Lungentransplantation wird mit etwa 150.000 € angesetzt.^[122] Die G551D-Mutation bewirkt einen Klasse-III-Defekt im CFTR-Kanal. Ivacaftor gehört zur Gruppe der CFTR-Potentioren.^[123] Es ist ein CFTR-Kanalöffner, der den defekten CFTR-Kanal öffnet und so die verminderte Aktivität von CFTR erhöht. Die ersten klinischen Ergebnisse sind vielversprechend. Die Patienten nehmen rasch an Gewicht zu, und die

Lungenfunktion verbessert sich innerhalb weniger Wochen signifikant.^{[124][101]}

Im Februar 2014 wurde Ivacaftor für die Behandlung von Mukoviszidosepatienten mit acht weiteren Mutationen von der FDA zugelassen. Es handelt sich dabei um die Mutationen G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D.^[125]

Zugelassen ist inzwischen auch eine Kombination von Ivacaftor und Tezacaftor.^[126]

Experimentelle Wirkstoffe und Behandlungskonzepte



Die Strukturformel von Ataluren.

Mit der Entdeckung des *CFTR*-Gens 1989 eröffneten sich völlig neue Wege in der Behandlung der Mukoviszidose. Große Hoffnungen wurden anfänglich auf die Gentherapie gesetzt. 1993 wurde bei einem Mukoviszidosepatient die erste Gentherapie durchgeführt. Es folgten über 20 weitere klinische Studien.^[127] Verschiedene virale Vektoren wurden dabei für den Transport von mRNA verwendet. Bisher waren alle klinischen Studien, trotz vielversprechender präklinischer Daten, erfolglos.^[128] Die Ursachen für das Scheitern waren vielfältig und reichen von „unzureichende Effizienz der Transfektion“ über „geringe Wirkdauer“ bis hin zu „erhebliche entzündliche Nebenwirkungen im Zielgewebe“.^[21]

Zur Gruppe der Korrektoren in der Mutationsklasse I gehört der experimentelle Wirkstoff Ataluren. Mit Ataluren soll das korrekte Weiterlesen des *CFTR*-Gens über ein falsch gesetztes Stopcodon hinaus ermöglicht werden. Speziell beim Stopcodon UGA soll Ataluren besonders wirksam sein.^[112] Ataluren ist oral verfügbar, und erste klinische Studien brachten vielversprechende

Ergebnisse.^[129] Derzeit (Stand März 2015) befindet sich Ataluren in der klinischen Phase III. Die Studie wird vermutlich im November 2016 beendet.^[130]

Lumacaftor (Codename VX-809) ist ein experimenteller Wirkstoff, der CFTR-Defekte in der Mutationsklasse II beseitigen soll. Er wird in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit der $\Delta F508$ -Mutation klinisch getestet.^[131] Die Rationale in der Kombination eines Korrektors mit einem Potentiator ist, dass mit dem Korrektor der Transport des mutierten CFTR-Proteins an die Zellmembran ermöglicht werden und der Potentiator dort die Funktion des Chloridkanals aktivieren soll.^[128] Die Kombinationstherapie Lumacaftor+Ivacaftor ist derzeit (Stand März 2015) in der klinischen Phase III.^[132]

Zur Gruppe der Korrektoren gehören auch chemische Chaperone. Diese potenziellen Wirkstoffe sollen den Proteinfaltungsvorgang unterstützen beziehungsweise die richtige Proteinfaltung von CFTR ermöglichen. Sie sollen folglich Gendefekte der Klasse II kompensieren. Chemische Chaperone wirken unspezifisch auf alle zellulären Proteinfaltungsvorgänge. Eines dieser

Chaperone ist Natriumphenylbutyrat. Mit diesem Wirkstoff wurden in der Vergangenheit mehrere klinische Studien durchgeführt.^[133] Dabei konnten zwar erfolversprechende Ergebnisse erzielt werden, jedoch sind die dazu notwendigen Dosen im Bereich von 20 Gramm pro Tag^[134] extrem hoch und die Nebenwirkungen, selbst bei deutlich geringeren Dosen, beträchtlich.^[135] Dieser Therapieansatz wird deshalb nicht weiterverfolgt. Die letzte klinische Studie wurde 2011 abgebrochen.^[136] Natriumphenylbutyrat ist zur Behandlung von Patienten Hyperammonämie zugelassen. Für die Behandlung von Mukoviszidose besteht keine Zulassung. Derzeit befindet sich der potenzielle Wirkstoff Glycerin-tri-(4-phenylbutyrat), ein Triglycerid von Phenylbutyrat, in der klinischen Phase II zur Behandlung von Mukoviszidose. Diese Verbindung ist deutlich lipophiler und möglicherweise besser verträglich. Die Dosen sind ebenfalls sehr hoch und liegen im Bereich von 30 Gramm pro Tag.^[137]

Dem Furocumarin 4,6,4'-Trimethylangelicin (TMA) hat die EMA im Juni 2013 den Status eines Orphan-Arzneimittels verliehen.^[138] Von TMA wird ein

bifunktionaler Wirkungsmechanismus erhofft. Die Verbindung soll zum einen die Funktion von mutiertem CFTR wiederherstellen beziehungsweise dessen Aktivität erhöhen und zum anderen entzündungshemmend wirken, indem es die Expression von Interleukin-8 herunterreguliert.^{[139][140]} TMA soll in klinischen Studien bei Patienten mit $\Delta F508$ -Mutation getestet werden.^[138]



Peter Pan Syndrom

Das ***Peter-Pan-Syndrom*** ist der Titel eines Buches des amerikanischen Familietherapeuten Dan Kiley. Er schreibt darin populärwissenschaftlich über „Männer, die nie erwachsen werden“ (Untertitel des Buches). Das Anfang der 1980er Jahre auch auf deutsch erschienene Ratgeberbuch erfreute sich großer Popularität. Der Begriff „Peter-Pan-Syndrom“ blieb populär für die Bezeichnung unangemessen kindlicher Verhaltensmuster bei Männern.^[1]

Mittlerweile findet der Begriff auch Eingang in die Wissenschaft. So zählt der US-amerikanische Wissenschaftler John J. Ratey (Professor für Psychiatrie an der Harvard Medical School) das „Peter-Pan-Syndrom“ mit zu bestimmten Gehirnabweichungen, die er *Schatten-Syndrome* nennt.^[2] Über diese neueren Erkenntnisse der Neuropsychiatrie berichtete Ratey auch gemeinsam mit Catherine Johnson in dem 1998 herausgegebenen Fachbuch *Shadow Syndromes: The Mild Forms of Major Mental Disorders That Sabotage Us*.^[3]

Das Syndrom

Kiley beschreibt sechs Symptome des Peter-Pan-Syndroms, wobei er die Begriffe „Syndrom“ und „Symptom“ zwar der klinischen Psychologie entlehnt, sie aber in seinem eigenen populärwissenschaftlichen Stil gebraucht und beschreibt:

1. Verantwortungslosigkeit: Der Betreffende drückt sich vor seinen Pflichten. Er verlacht unbekümmert die geltenden Regeln, schiebt die Erledigung von Aufgaben vor sich her. Spaß und Abneigung gegen Selbstdisziplin sind sein Credo. Nie sucht er die Schuld an Misserfolgen bei sich selbst. Dank blühender Fantasie kann er sich zum Tagträumer entwickeln.
2. Angst: Er verbirgt ein Schuldgefühl gegenüber den Eltern. Er verarmt emotional, wird unfähig zu tiefer Liebe für andere Menschen.
3. Einsamkeit: Aus dem Gefühl, vom Vater abgelehnt zu werden, entwickelt sich eine ständige Suche nach Freunden, die aber vergeblich bleibt und durch Anpassung an Kumpel-Gruppen kompensiert wird.

4. sexueller Rollenkonflikt: Einerseits führen Sexualtrieb und Wunsch, geliebt zu werden, schnell zu Partnerschaften, andererseits verhindern Unsicherheit, mangelndes Selbstvertrauen, Prahlerei und cooles Macho-Gehabe eine positive und von Offenheit geprägte Beziehung zur Partnerin, außer wenn sie aus Angst vor Verlust und Selbständigkeit willig die überfürsorgliche, nachgiebige, einseitig altruistische, stets auf Harmonie und Konfliktvertuschung bedachte, sich zur Märtyrerin stilisierende „Mutterrolle“ übernimmt.
5. Narzissmus: Selbstverliebtheit, Perfektionismus.
6. Chauvinismus: verächtliche sexistische Einstellung.

Begriffsherkunft

Peter Pan, nach dem Dan Kiley dieses Syndrom benannte, ist Hauptheld einer Anfang des 20. Jahrhunderts vom britischen Autor J. M.

Barrie geschaffenen beliebten Kindergeschichte. Diese handelt von der vorübergehenden Freundschaft dreier gewöhnlicher Londoner Kinder mit dem faszinierenden

Jungen, der sie in sein traumhaftes Nimmerland lockt, wo sie unvergleichliche Abenteuer erleben, schließlich aber doch vom Heimweh zurückgetrieben werden. Peter Pan, der partout nicht erwachsen werden will, sondern sein Leben in ewigem Spiel verbringt, bleibt einsam zurück.

Symptome

Der Psychoanalytiker Dan Kiley beschreibt in seinem Buch *Das Peter Pan Syndrom: Wenn Männer nicht erwachsen werden* sechs typische Symptome:

- Verantwortungslosigkeit
- Angst und Schuldgefühle
- Einsamkeit
- Sexueller Rollenkonflikt
- Narzissmus
- Chauvinismus

Anzeichen im Verhalten:

- Kein altersgemäßes Verhalten
- Hang dazu Hilfe anzunehmen, aber Abneigung dazu Hilfe anzubieten

- Schwierigkeiten mit längerfristige Beziehung oder generell damit eine Beziehung zu halten
- Passiv-aggressives Verhalten als Reaktion auf unplanmäßige Ereignisse
- Wenige bis gar keine Freunde
- Fokussierung auf die eigene Mutter
- Narzisstisches Verhalten
- Sieht Verantwortung immer im Verhalten Anderer
- Realitätsverlust im alltäglichen Verhalten und der Denkweise^[4]



Bipolare Störung

(Manisch-depressive Erkrankung)

Bei der bipolaren Störung (früher bekannt als manisch-depressive Erkrankung) wechseln sich Depression und Manie (oder eine weniger schwere Form der Manie, genannt Hypomanie) phasenweise ab. Die Manie ist durch übertriebene körperliche Aktivität und äußerste Hochstimmung gekennzeichnet, die in keinem Verhältnis zu einem vorausgegangenen positiven Ereignis steht.

- Familiäre Veranlagung spielt bei bipolaren Störungen eine Rolle.
- Phasen von Depressionen und Manie können getrennt oder gemeinsam auftreten.
- Die Betroffenen haben eine oder mehrere Phasen übermäßiger Traurigkeit und fehlenden Interesses am Leben, und eine oder mehrere Phasen der Hochstimmung, übermäßiger Energie und oft Reizbarkeit, wobei es zwischendurch auch Phasen relativ normaler Stimmung gibt.

- Ärzte treffen die Diagnose nach dem Symptommuster.
- Medikamente, die die Stimmung stabilisieren, wie Lithium und bestimmte Antikonvulsiva (Medikamente gegen Anfälle), sowie manchmal Psychotherapie können hilfreich sein.

Bipolare Störungen tragen diesen Namen, weil sie die beiden gegensätzlichen Pole von affektiven Störungen – Depression und Manie – einschließen. Ungefähr 4 Prozent der US-Bevölkerung sind bis zu einem gewissen Grad davon betroffen. Männer und Frauen sind gleichermaßen von bipolaren Störungen betroffen. Bipolare Störungen beginnen normalerweise in der Jugend, zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei Kindern kommen bipolare Störungen selten vor.

Die meisten bipolaren Störungen lassen sich wie folgt klassifizieren

- **Bipolar-I-Störung:** Die Betroffenen hatten mindestens eine ausgeprägte manische Episode (die einen normalen Alltag nahezu unmöglich

macht oder mit Wahnvorstellungen einhergeht) und für gewöhnlich depressive Phasen.

- **Bipolar-II-Störung:** Die Betroffenen hatten schwere depressive Phasen, zumindest eine weniger schwere manische (hypomanische) Phasen, jedoch keine ausgeprägten manischen Phasen.

Einige Betroffene haben jedoch Phasen, die denen einer bipolaren Störung gleichen, aber leichter sind und die spezifischen Kriterien für eine Bipolar-I- oder II-Störung nicht erfüllen. Solche Phasen können als eine unspezifische bipolare Störung oder Zyklothymia klassifiziert werden.

Ursachen

Die exakte Ursache von bipolaren Störungen ist nicht bekannt. Familiäre Veranlagung spielt vermutlich bei der Entstehung von bipolaren Störungen eine Rolle.

Möglicherweise funktioniert auch die Regulierung bestimmter, vom Körper produzierter Substanzen, wie z. B. der Neurotransmitter Noradrenalin oder Serotonin,

nicht richtig. (Neurotransmitter sind Substanzen, die für die Kommunikation der Nervenzellen gebraucht werden.)

Bipolare Störungen beginnen manchmal nach einem stressvollen Ereignis oder eine neue Phase wird durch solch ein Ereignis ausgelöst. Jedoch wurde keine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen.

Die Symptome der bipolaren Störung – Depression und Manie – können bei bestimmten Störungen vorkommen, beispielsweise bei einem hohen

Schilddrüsenhormonspiegel (Schilddrüsenüberfunktion).

Die Phasen können auch durch Drogen wie Kokain und Amphetamine ausgelöst werden.

Symptome

Bei bipolaren Störungen wechseln sich symptomatische Phasen mit praktisch symptomfreien Phasen

(Remissionen) ab. Die Phasen dauern von wenigen

Wochen bis zu 3 bis 6 Monaten. Die Zyklen – d. h. die

Zeit vom Beginn einer Phase bis zum Beginn der

nächsten Phase – variieren in der Länge. Manche

Menschen haben seltener Phasen, vielleicht nur einige

wenige während ihres Lebens, wohingegen andere vier

oder mehr Phasen pro Jahr erleben („Rapid Cycling“ genannt). Trotz dieser großen Abweichungen ist die Zyklusdauer bei den Einzelnen relativ konstant.

Die Phasen setzen sich zusammen aus Depression, Manie oder der weniger schweren Hypomanie. Nur sehr wenige Menschen schwanken bei jedem Zyklus zwischen Manie und Depression hin und her. Bei den meisten überwiegt eine von beiden in gewisser Weise.

Menschen mit bipolarer Störung können Selbstmord begehen oder es versuchen. Auf das gesamte Leben bezogen haben sie eine mindestens 15 Mal höhere Wahrscheinlichkeit, einen Selbstmord zu begehen, als die Allgemeinbevölkerung.

Depression

Eine Depression bei der bipolaren Störung ähnelt der Depression, die allein auftritt. Die Betroffenen fühlen sich tief traurig und verlieren Interesse an ihren Aktivitäten. Ihr Denken und ihre Bewegungen sind verlangsamt und manche schlafen mehr als gewöhnlich. Der Appetit kann gesteigert oder vermindert sein, und die Betroffenen nehmen möglicherweise an Gewicht zu

oder ab. Manche sind überwältigt von Gefühlen wie Hoffnungslosigkeit und Schuld. Möglicherweise können sie sich nicht konzentrieren oder Entscheidungen treffen.

Psychotische Symptome (beispielsweise Halluzinationen und Wahnvorstellungen) sind bei Depressionen im Rahmen bipolarer Störungen häufiger als bei Depressionen allein.

Manie

Die Phasen der Manie enden abrupter als die Phasen der Depression und sind typischerweise kürzer, meist eine Woche oder länger.

Die Betroffenen sind ausgelassen, energiegeladen und freudig erregt oder reizbar. Manche sind übermäßig selbstbewusst, verhalten oder kleiden sich extravagant, schlafen wenig und reden mehr als gewöhnlich. Ihre Gedanken rasen. Sie lassen sich leicht ablenken und wechseln fortwährend von einem Thema oder Unternehmen zum anderen. Sie verfolgen eine Aktivität (z. B. riskante geschäftliche Unternehmungen, Glücksspiel oder gefährliches Sexualverhalten) nach der anderen, ohne an die Folgen zu denken (z. B.

Geldverlust oder Verletzung). Die Betroffenen denken jedoch oft, dass sie sich bester psychischer Gesundheit erfreuen.

Sie selbst haben keinen Einblick in ihre Verfassung. Dieser fehlende Einblick plus das große Aktivitätspotenzial kann sie ungeduldig, aufdringlich, zudringlich und leicht erregbar machen, wenn man ihnen widerspricht. Folglich können sie Probleme mit sozialen Beziehungen und das Gefühl haben, ungerecht behandelt oder verfolgt zu werden.

Manche Betroffene haben Halluzinationen und hören und sehen Dinge, die nicht da sind.

Eine **manische Psychose** ist eine extreme Form der Manie. Die Betroffenen haben Symptome einer Psychose, die einer Schizophrenie ähneln. Sie können unter Größenwahn leiden und beispielsweise glauben, dass sie Jesus sind. Andere fühlen sich verfolgt, beispielsweise durch das FBI. Die Aktivität steigt markant an. Die Betroffenen rennen möglicherweise herum, schreien, fluchen oder singen. Die körperliche und geistige Aktivität kann so fieberhaft sein, dass

zusammenhängendes Denken und Verhalten komplett verloren gehen können (deliriöse Manie), was zu extremer Erschöpfung führt. Auf diese Weise Betroffene benötigen sofortige Behandlung.

Hypomanie

Eine Hypomanie ist nicht so schwerwiegend wie eine Manie. Die Betroffenen fühlen sich heiter, brauchen wenig Schlaf und sind geistig und körperlich aktiv.

Für manche Menschen stellt die Hypomanie eine sehr produktive Phase dar. Sie haben eine Menge Energie, fühlen sich kreativ und selbstbewusst und funktionieren oft gut in gesellschaftlichen Situationen. Sie möchten möglicherweise in diesem angenehmen Zustand verharren. Andere Personen mit Hypomanie sind hingegen leicht abgelenkt und erregbar, was gelegentlich zu Wutausbrüchen führt. Sie gehen oft Verpflichtungen ein, die sie nicht einhalten können, oder beginnen Projekte, die sie nicht zu Ende bringen. Ihre Stimmung ändert sich sehr schnell. Sie können solche Auswirkungen möglicherweise erkennen und fühlen sich

durch diese, genau wie die Menschen in ihrer Umgebung, belästigt.

Gemischte Phasen

Wenn Depression und Manie oder Hypomanie in einer Phase vorkommen, können die Betroffenen inmitten eines Hochgefühls weinerlich werden, oder ihre Gedanken beginnen inmitten einer Depression zu rasen. Oft gehen die Betroffenen am Abend mit einer Depression ins Bett und fühlen sich beim Erwachen freudig erregt und energiegeladen.

Das Selbstmordrisiko ist bei gemischten Phasen besonders hoch.

Diagnose

- Untersuchung durch den Arzt
- Gelegentlich Blut- und Urintests, um andere Erkrankungen auszuschließen

Die Diagnose einer bipolaren Störung basiert auf der jeweiligen Liste von Symptomen (Kriterien). Menschen mit Manie sind jedoch möglicherweise nicht in der Lage,

ihre Symptome zu beschreiben, da sie glauben, mit ihnen sei alles in Ordnung. Deshalb müssen die Ärzte oft weitere Familienmitglieder befragen. Die Betroffenen und ihre Familienmitglieder können einen kurzen Fragebogen anwenden, der ihnen hilft, das Risiko einer bipolaren Störung zu beurteilen (siehe Fragebogen zur affektiven Störung).

Die Patienten werden auch gefragt, ob sie in irgendeiner Weise an Selbstmord denken.

Die Ärzte prüfen die eingenommenen Medikamente, um zu sehen, ob eines davon zu den Symptomen beitragen könnte. Es wird auch nach Anzeichen für weitere Störungen gesucht, die möglicherweise zu den Symptomen beitragen. Beispielsweise können Blutuntersuchungen bei vermuteter Schilddrüsenüberfunktion und Blut- und Urintests zur Untersuchung hinsichtlich eines Medikamenten- bzw. Drogenmissbrauchs durchgeführt werden.

Die Ärzte stellen fest, ob die Betroffenen gerade in einer Phase der Manie oder der Depression sind, sodass die richtige Behandlung erfolgen kann.

Behandlung

- Medikamente
- Psychotherapie
- Aufklärung und Unterstützung

Schwere Manie oder Depression erfordert oft eine stationäre Behandlung. Selbst, wenn die Manie weniger schwerwiegend ist, müssen die Betroffenen in eine Klinik eingewiesen werden, wenn sie selbstmordgefährdet sind, versucht haben, sich oder andere zu verletzen, wenn sie nicht für sich selbst sorgen können oder andere schwere Probleme haben (z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch). Die meisten Patienten mit Hypomanie können ambulant behandelt werden. Die Behandlung von Menschen mit Rapid Cycling gestaltet sich schwieriger. Ohne Behandlung treten bipolare Störungen bei den meisten Betroffenen immer wieder auf.

Die Behandlung kann folgendes umfassen:

- Medikamente zur Stabilisierung der Gemütsverfassung (Stimmungsstabilisatoren) wie Lithium und einige Antikonvulsiva

(Medikamente, die normalerweise zur Behandlung von Anfällen angewendet werden)

- Antipsychotika
- Bestimmte Antidepressiva
- Psychotherapie
- Aufklärung und Unterstützung
- Elektrokrampftherapie, die manchmal angewendet wird, wenn Phasenprophylaktika die Depression nicht lindern
- Phototherapie, die bei saisonaler bipolarer Störung hilfreich sein kann

Lithium

Lithium kann die Symptome von Manie und Depression lindern. Lithium kann bei vielen Betroffenen mit bipolarer Störung Stimmungsschwankungen verhindern.

Da Lithium 4 bis 10 Tage braucht, um zu wirken, wird oft ein schneller wirkendes Medikament wie z. B. ein Antikonvulsivum oder ein neueres Antipsychotikum (der zweiten Generation) verabreicht, um erregte Gedanken und Aktivitäten zu beherrschen.

Lithium kann Nebenwirkungen verursachen. Es kann Benommenheit, Verwirrung, unwillkürliches Zittern (Tremor), Muskelzuckungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Durst, häufigen Harndrang und Gewichtszunahme hervorrufen. Oft verschlimmert sich Akne oder Schuppenflechte. Diese Nebenwirkungen sind jedoch normalerweise kurzzeitig und lassen oft nach, wenn vom Arzt die Dosis angepasst wird. Manchmal muss die Einnahme von Lithium aufgrund von Nebenwirkungen gestoppt werden, die anschließend verschwinden.

Die Ärzte überwachen den Lithiumspiegel im Blut mithilfe regelmäßiger Blutuntersuchungen, denn wenn die Werte zu hoch sind, ist das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher. Die längere Einnahme von Lithium kann zu einem niedrigen Spiegel des Schilddrüsenhormons (Hypothyreose) führen und die Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb muss die Funktion der Schilddrüse und der Nieren durch regelmäßige Blutuntersuchungen beobachtet werden und es darf nur die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Wenn der Lithiumspiegel im Blut sehr hoch ist, kommt es zu **Lithiumtoxizität**. Ein sehr hoher Lithiumspiegel im Blut kann anhaltende Kopfschmerzen, geistige Verwirrtheit, Benommenheit, Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Eine Toxizität tritt wahrscheinlicher bei folgenden Menschen auf:

- Ältere Menschen
- Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Menschen, die durch Erbrechen, Durchfall oder Verwendung von Diuretika (die die Nieren zur Ausscheidung von mehr Natrium und Wasser im Urin anregen) viel Natrium verloren haben

Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Einnahme von Lithium unterbrechen, da Lithium bei einem sich entwickelnden Fetus in seltenen Fällen Herzfehler verursachen kann.

Antiepileptika

Die Antikonvulsiva, **Valproat** und **Carbamazepin**, sorgen für eine Stabilisierung der Stimmung. Sie können beim ersten Auftreten von Manie verwendet werden oder wenn Depression und Manie gemeinsam auftreten

(Mischzustand). Im Gegensatz zu Lithium werden die Nieren bei diesen Medikamenten nicht geschädigt. Carbamazepin kann jedoch stark die Anzahl roter und weißer Blutkörperchen reduzieren. In seltenen Fällen wird durch Valproinsäure die Leber geschädigt (vor allem bei Kindern), oder es kommt zu schweren Schädigungen der Bauchspeicheldrüse. Bei aufmerksamer Beobachtung durch einen Arzt kann diesen Problemen rechtzeitig vorgebeugt werden. Valproinsäure wird Frauen mit bipolarer Störung üblicherweise nicht verschrieben, wenn sie schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, da das Medikament das Risiko für Fehlbildungen des Hirns oder des Rückenmarks des Fötus (Neuralrohrdefekte), für Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung sowie für Autismus zu erhöhen scheint. Valproinsäure und Carbamazepin können besonders dann hilfreich sein, wenn die Patienten auf andere Behandlungen nicht angesprochen haben.

Lamotrigin wird manchmal zur Kontrolle von Stimmungsschwankungen und während depressiver Phasen verwendet. Lamotrigin kann schweren Hautausschlag hervorrufen. In seltenen Fällen entwickelt

sich aus dem Hautausschlag das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom.

Personen, die Lamotrigin nehmen, sollten auf folgende Symptome achten: Hautausschlag (vor allem im Rektal- und Genitalbereich), Fieber, geschwollene Drüsen, Blasenbildung, wunde Stellen im Mund oder an den Augen sowie Schwellungen der Lippen oder der Zunge. Diese Symptome sollten dem Arzt gemeldet werden. Um das Risiko eines Auftretens dieser Symptome zu senken, befolgen die Ärzte sorgfältig den empfohlenen Plan zur Dosiserhöhung. Die Behandlung beginnt mit einer relativ niedrigen Dosis des Medikaments, die sehr langsam (über einen Zeitraum von Wochen) gesteigert wird, bis die empfohlene Erhaltungsdosis erreicht ist. Falls die Verabreichung für 3 oder mehr Tage unterbrochen wird, muss die schrittweise Erhöhung der Dosis erneut beginnen.

Antipsychotika

Plötzliche manische Phasen werden zunehmend mit Antipsychotika der zweiten Generation behandelt, da diese eine schnelle Wirkung haben und die Wahrscheinlichkeit schwerer Nebenwirkungen niedriger ist als bei anderen Medikamenten, die zur Behandlung von bipolaren Störungen zur Anwendung kommen. Solche Medikamente sind beispielsweise Aripiprazol, Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon.

Bei der **bipolaren Depression** sind möglicherweise bestimmte Antipsychotika die beste Wahl. Einige davon werden zusammen mit einem Antidepressivum verabreicht.

Langfristige Nebenwirkungen können Gewichtszunahme und das metabolische Syndrom sein. Das metabolische Syndrom zeigt sich in überschüssigem Bauchfett mit reduzierter Wirkung von Insulin (Insulinresistenz), einem hohen Blutzuckerspiegel, einem anormalen Cholesterinspiegel und Bluthochdruck. Das Risiko dieser Symptome ist geringer bei Aripiprazol und Ziprasidon.

Antidepressiva

Bestimmte Antidepressiva werden gelegentlich angewendet, um eine schwere Depression bei Personen mit bipolarer Störung zu behandeln, ihre Anwendung ist jedoch umstritten. Deshalb werden diese Medikamente nur kurzzeitig verabreicht und normalerweise mit einem Stimmungsstabilisierenden Medikament oder einem Antipsychotikum kombiniert.

Psychotherapie

Eine Psychotherapie wird oft bei Menschen empfohlen, die Stimmungsstabilisierende Medikamente einnehmen. In den meisten Fällen geschieht dies, damit diese ihre medikamentöse Behandlung wie angeordnet durchführen können.

Eine **Gruppentherapie** hilft oft Betroffenen und deren Partnern oder Angehörigen, die bipolare Störung und deren Auswirkungen zu verstehen.

Eine **individuelle Psychotherapie** kann den Betroffenen helfen, besser mit ihren Alltagsproblemen umzugehen.

Aufklärung und Unterstützung

Informationen über die Wirkung der verabreichten Medikamente zur Behandlung der Störung können den Betroffenen helfen, diese nach Anweisung einzunehmen. Manche Patienten sträuben sich gegen die Einnahme dieser Medikamente, weil sie glauben, dadurch weniger wachsam oder kreativ zu sein. Eine geringere Kreativität ist jedoch relativ ungewöhnlich, da Phasenprophylaktika Patienten normalerweise befähigen, bei der Arbeit, in der Schule wie auch in Beziehungen und im künstlerischen Schaffen besser zu funktionieren.

Die Betroffenen sollten lernen, wie man Symptome gleich am Anfang erkennt und wodurch man diese verhindern kann. Beispielsweise kann das Vermeiden von Aufputschmitteln (wie Koffein und Nikotin) und Alkohol helfen, ebenso ausreichender Schlaf.

Ärzte und Therapeuten können mit den Patienten über die Folgen ihrer Handlungen reden. Wenn die Betroffenen beispielsweise zu sexuellen Exzessen neigen, werden sie darüber informiert, wie sich ihre Handlungen auf ihre Ehe auswirken können und welche

gesundheitlichen Risiken ihre sexuelle Freizügigkeit birgt, insbesondere AIDS. Wenn die Betroffenen finanziell zur Verschwendung neigen, kann ihnen empfohlen werden, ein vertrauenswürdiges Familienmitglied mit der Verwaltung ihres Geldes zu beauftragen.

Für Familienmitglieder ist es wichtig, dass sie verstehen, worum es sich bei einer bipolaren Störung handelt, dass sie an der Behandlung beteiligt werden und den Betroffenen unterstützen.



Depressionen

Die **Depression** (lateinisch *depressio* von lateinisch *deprimere* „niederdrücken“) ist eine psychische Störung bzw. Erkrankung. Typische Symptome einer Depression sind gedrückte Stimmung, Grübeln, das Gefühl von Hoffnungslosigkeit und ein verminderter Antrieb. Häufig gehen Freude und Lustempfinden, Selbstwertgefühl, Leistungsfähigkeit, Empfindungsvermögen und das Interesse am Leben verloren. Lebensfreude und Lebensqualität sind dadurch oft beeinträchtigt.

Diese Beschwerden treten auch bei gesunden Menschen im Rahmen der Trauer nach einer Verlusterfahrung auf und müssen sich im Erscheinungsbild nicht von einer Depression unterscheiden; sie gehen jedoch in der Regel von allein wieder vorüber. Krankheit liegt vor, wenn die Symptomatik unverhältnismäßig lang anhält bzw. in Schwere und Dauer in keinem angemessenen Verhältnis zu den Symptomauslösenden Faktoren steht. In der Psychiatrie wird die Depression den affektiven Störungen zugeordnet. Die Diagnose wird nach Symptomen und Verlauf (z. B. einmalige oder wiederholte depressive Episode) gestellt. Die Standardbehandlung einer Depression beinhaltet Psychotherapie und ab einem gewissen Schweregrad zusätzlich die Einnahme von Antidepressiva.

Im alltäglichen Sprachgebrauch wird der Begriff *depressiv* häufig für eine normale traurig-niedergeschlagene Stimmungslage ohne Krankheitswert verwendet^[1] (der richtige Fachbegriff dazu wäre deprimiert). Im medizinischen Sinne ist die Depression jedoch eine ernste, behandlungsbedürftige

und oft folgenreiche Erkrankung, die sich der Beeinflussung durch Willenskraft oder Selbstdisziplin des Betroffenen entzieht. Sie stellt eine wesentliche Ursache für Arbeitsunfähigkeit oder Frühverrentung dar und ist an rund der Hälfte der jährlichen Selbsttötungen in Deutschland beteiligt.

Anzeichen

Symptome

Im Jahre 2011 wurde von mehreren Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) eine Versorgungsleitlinie zum Thema Depression erarbeitet. Sie empfiehlt, zur Diagnose nach ICD-10 zwischen drei Haupt- und sieben Zusatzsymptomen zu unterscheiden.^[15]

Diagnostische Symptome

Die Hauptsymptome sind:^[15]

1. Gedrückte, depressive Stimmung: Die Depression ist charakterisiert durch Stimmungseinengung oder bei einer schweren Depression das „Gefühl der Gefühllosigkeit“ bzw. das Gefühl anhaltender innerer Leere.
2. Interessensverlust und Freudlosigkeit: Verlust der Fähigkeit zu Freude oder Trauer; Verlust der affektiven Resonanz, das heißt, die Stimmung des Patienten ist durch Zuspruch nicht aufzuheben
3. Antriebsmangel und erhöhte Ermüdbarkeit: Ein weiteres typisches Symptom ist die Antriebshemmung. Bei einer schweren depressiven Episode können Betroffene in ihrem Antrieb so stark gehemmt sein, dass sie auch einfachste Tätigkeiten wie Körperpflege,

Einkaufen oder Abwaschen nicht mehr verrichten können.^[16]

Die Zusatzsymptome sind:^[15]

1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen (Insuffizienzgefühl)
3. Schuldgefühle und Gefühle von Minderwertigkeit
4. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven (hoffnungslos): Charakteristisch sind übertriebene Sorge um die Zukunft, unter Umständen übertriebene Beunruhigung durch Bagatelstörungen im Bereich des eigenen Körpers (siehe Hypochondrie), das Gefühl der Hoffnungslosigkeit, der Hilflosigkeit oder tatsächliche Hilflosigkeit
5. Suizidgedanken oder -handlungen: Schwer Betroffene empfinden oft eine völlige Sinnlosigkeit ihres Lebens. Häufig führt dieser qualvolle Zustand zu latenter oder akuter Suizidalität.^[17]
6. Schlafstörungen
7. verminderter Appetit

Mögliche weitere Symptome

Ferner kann zusätzlich noch ein somatisches Syndrom vorliegen:

- Interessenverlust oder Verlust der Freude
- mangelnde Fähigkeit, emotional auf die Umwelt zu reagieren
- frühmorgendliches Erwachen: Der Schlaf ist gestört in Form von vorzeitigem Erwachen, mindestens zwei Stunden vor der gewohnten Zeit. Diese Schlafstörungen sind Ausdruck eines gestörten 24-Stunden-Rhythmus. Die Störung

des chronobiologischen Rhythmus ist ebenfalls ein charakteristisches Symptom.

- Morgentief: Häufig geht es dem Kranken vormittags besonders schlecht. Bei einer seltenen Krankheitsvariante verhält es sich umgekehrt: Es tritt ein sogenanntes „Abendtief“ auf, das heißt, die Symptome verstärken sich gegen Abend und das Einschlafen ist erschwert oder erst gegen Morgen möglich.
- psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit: Die Hemmung von Bewegung und Initiative geht häufig mit innerer Unruhe einher, die körperlich als ein Leidgefühl wahrgenommen wird und sehr quälend sein kann (stumme Exzitation, *lautlose Panik*).^[16]
- deutliche Appetitlosigkeit,
- Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme („Kummerspeck“),
- auch kann sich das sexuelle Interesse vermindern oder erlöschen (Libidoverlust).

Depressive Erkrankungen gehen gelegentlich mit körperlichen Symptomen einher, sogenannten Vitalstörungen, Schmerzen in ganz unterschiedlichen Körperregionen, am typischsten mit einem quälenden Druckgefühl auf der Brust. Während einer depressiven Episode ist die Infektionsanfälligkeit erhöht. Beobachtet wird auch sozialer Rückzug, das Denken ist verlangsamt (Denkhemmung), sinnloses Gedankenkreisen (Grübelzwang), Störungen des Zeitempfindens. Häufig bestehen Reizbarkeit und Ängstlichkeit. Hinzukommen kann eine Überempfindlichkeit gegenüber Geräuschen.^[18]

Wie eine Übersichtsarbeit von 2019 hervorhob, können zu den Beeinträchtigungen bei Depression zusätzlich zu

affektiven Merkmalen auch kognitive Merkmale betroffen sein wie Exekutivfunktionen, Lernen, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Der Fokus bei der Auseinandersetzung mit Depressionen liege jedoch in der Regel auf affektiven Merkmalen, obwohl insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen sich sehr negativ auf das Funktionieren im Alltag auswirke. Im Gegensatz zu anderen Symptomen der Depression verbessere sich die Aufmerksamkeit bei den meisten Patienten durch aktuelle Behandlungsformen, insbesondere SSRIs, nicht. Medikamente, die hingegen auf Katecholamine abzielen (z. B. Dopamin, Noradrenalin), können einer verbesserten Aufmerksamkeitsspanne zu gute kommen.^[19]

Schweregrad

Der Schweregrad wird nach ICD-10 gemäß der Anzahl der Symptome eingeteilt:^[15]

- *leichte Depression*: zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome
- *mittelschwere Depression*: zwei Hauptsymptome und drei bis vier Zusatzsymptome
- *schwere Depression*: drei Hauptsymptome und fünf oder mehr Zusatzsymptome

Geschlechtsunterschiede

Die Symptomatik einer Depression kann sich je nach Geschlecht auf unterschiedliche Weise ausprägen. Bei den Kernsymptomen sind die Unterschiede gering. Während bei Frauen eher Phänomene wie Mutlosigkeit und Grübeln verstärkt zu beobachten sind, gibt es bei Männern deutliche Hinweise darauf, dass eine Depression sich auch in einer Tendenz zu aggressivem Verhalten niederschlagen kann. In einer Studie von 2014 wurden die unterschiedlichen Ausprägungen bei Frauen

und Männern mit Unterschieden bei den biologischen Systemen der Stressreaktion in Verbindung gebracht.^[20]

Bei Kindern und Jugendlichen

Das Erkennen von Depressionssymptomen bei Vorschulkindern ist inzwischen relativ gut erforscht, erfordert jedoch die Beachtung einiger Besonderheiten. Entsprechendes gilt für Schulkinder und Jugendliche.^[21] Bei Kindern liegt die Prävalenz von Depression etwa bei drei Prozent, bei Jugendlichen bei etwa achtzehn Prozent.^[22] Die Symptome sind bei Kindern und Jugendlichen oft nur schwer zu erkennen, da sie von alterstypischen Verhaltensweisen überlagert werden. Dies erschwert die Diagnostik. Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Diagnoseschlüssel wie für Erwachsene. Allerdings können bei Kindern eine ausgesprochene Verleugnungstendenz und große Schamgefühle vorliegen. In einem solchen Fall kann Verhaltensbeobachtung und die Befragung der Eltern hilfreich sein. Auch die familiäre Belastung in Hinblick auf depressive Störungen sowie anderen Störungen sollte in den Blick genommen werden. Im Zusammenhang mit Depression wird oft eine Anamnese des Familiensystems nach Beziehungs- und Bindungsstörungen sowie frühkindlichen Deprivationen oder auch seelischen, körperlichen und sexuellen Misshandlungen erstellt.^[23] Zu den weiteren diagnostischen Schritten kann auch eine Befragung der Schule oder des Kindergartens hinsichtlich der Befindlichkeit des Kindes oder Jugendlichen zählen. Häufig wird auch eine orientierende Intelligenzdiagnostik durchgeführt, welche eine eventuelle Über- oder Unterforderung aufdecken soll. Spezifische Testverfahren für Depression im

Kindes- und Jugendalter sind das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) und der Depressions-Test für Kinder (DTK).

Diagnose

Da die Depression eine sehr häufige Störung ist, sollte sie bereits vom Hausarzt erkannt werden, was aber nur in etwa der Hälfte aller Fälle gelingt. Manchmal wird die Diagnose erst von einem Psychiater, von einem Arzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder von einem psychologischen Psychotherapeuten gestellt.

Wegen der besonderen Schwierigkeiten der Diagnostik und Behandlung von Depressionen im Kindesalter sollten Kinder und Jugendliche mit einem Verdacht auf eine Depression grundsätzlich von einem Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie oder von einem Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten untersucht werden.

Verbreitete Verfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Episode sind die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), ein Fremdbeurteilungsverfahren, das Beck-Depressions-Inventar (BDI), ein Selbstbeurteilungsverfahren, und das Inventar depressiver Symptome (IDS), welches in einer Fremd- und einer Selbstbeurteilungsversion vorliegt.

Mitunter wird eine Depression von einer anderen Erkrankung überdeckt und nicht erkannt.

In der ICD-10 fallen Depressionen unter den Schlüssel *F32*.-- und werden als „depressive Episode“ bezeichnet. Im Falle sich wiederholender Depressionen werden diese unter *F33*.- klassifiziert, bei Wechsel zwischen manischen und depressiven Phasen unter *F31*.-. Die ICD-10 benennt drei typische Symptome der Depression: depressive Stimmung,

Verlust von Interesse und Freude sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit. Entsprechend dem Verlauf unterscheidet man im gegenwärtig verwendeten Klassifikationssystem ICD-10 die *depressive Episode* und die *wiederholte (rezidivierende) depressive Störung*.

Behandlung

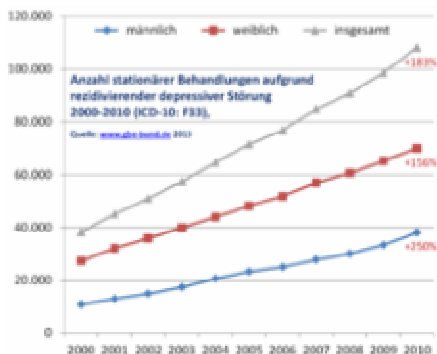
Depressionen können bei der Mehrheit der Patienten erfolgreich behandelt werden. In Frage kommen eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva, Psychotherapie oder eine Kombination aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung, die zunehmend auch durch Online-Therapieprogramme ergänzt und unterstützt wird. Weitere Therapieverfahren, z. B. Elektrokonvulsionstherapie, Lichttherapie oder Wachtherapie, Sport- und Bewegungstherapie ergänzen die Behandlungsmöglichkeiten.

Die aktuelle nationale Behandlungsleitlinie wertet bei mittelschweren bis schweren depressiven Perioden Antidepressiva als gleichwertig mit einer Psychotherapie. Bei schweren Depressionen wird eine Kombination von Psychotherapie und antidepressiver Medikation empfohlen.^[29]

Es gibt verschiedene psychotherapeutische Verfahren. Durchgeführt wird die Psychotherapie von Ärzten mit entsprechender Zusatzqualifikation (ärztlichen Psychotherapeuten), von psychologischen Psychotherapeuten, von Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, von Heilpraktikern oder von Heilpraktikern für Psychotherapie gemäß § 1 Heilpraktikergesetz (HeilprG). Häufig erfolgt parallel dazu die Gabe von Antidepressiva durch den Hausarzt oder Psychiater.

Eine Kombination von Psychotherapie und medikamentöser Behandlung kann von Ärzten (i. d. R. von Fachärzten für Psychiatrie oder Psychosomatik, teilweise auch von Allgemeinmedizinern und anderen Fachrichtungen) mit psychotherapeutischer Weiterbildung, oder durch eine Kooperation von Ärzten und Psychotherapeuten ambulant oder in psychiatrischen Kliniken bzw. Fachkrankenhäusern durchgeführt werden.

Stationäre Behandlung



Anzahl stationärer Behandlungen an wiederholter (rezidivierender) Depression 2000–2010 (Deutschland)
Bei hohem Leidensdruck und einem nicht zufriedenstellenden Ansprechen auf ambulante Therapie und Psychopharmaka – *insbesondere jedoch bei drohendem Suizid* – ist eine Behandlung in einer psychiatrischen Klinik in Erwägung zu ziehen. Eine solche Behandlung bietet dem Patienten eine Tagesstruktur und die Möglichkeit intensiverer psychotherapeutischer und medizinischer Maßnahmen, auch solche, die ambulant nicht abrechenbar und somit insbesondere in der kassenärztlichen Versorgung nicht möglich sind. Häufig ist auch die medikamentöse

Einstellung, z. B. bei Lithiumtherapie, ein Grund für einen Krankenhausaufenthalt. Dabei ist es auch möglich, sich in einer Tagesklinik tagsüber intensiv behandeln zu lassen, die Nacht aber zu Hause zu verbringen. Psychiatrische Kliniken haben in der Regel offene und geschlossene Stationen, wobei Patienten auch auf geschlossenen Stationen in der Regel Ausgang haben. Stationäre Depressionsbehandlungen sind in den letzten Jahren sehr viel häufiger geworden, als extremes Beispiel ist etwa die Häufigkeit von Krankenhausbehandlungen aufgrund wiederholter (rezidivierender) Depressionen zwischen 2001 und 2010 auf mehr als das 2,8fache angestiegen.^[78] Der Anstieg der Zahl an Krankenhausbehandlungen spiegelt jedoch nicht den der Behandlungstage wider, da sich die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus gleichzeitig verkürzte. Depressionen verursachten nach Daten der Barmer GEK im Jahre 2010 über sechs Prozent aller Krankenhaustage und liegen damit mit großem Abstand an der Spitze aller Diagnosen. Die Erfolgsraten sind jedoch ernüchternd, so sind mehr als die Hälfte der Entlassenen auch ein Jahr nach Entlassung noch depressiv.^[4]

Psychotherapie

Zur Behandlung der Depression kann ein breites Spektrum psychotherapeutischer Verfahren wirksam eingesetzt werden (Übersicht über evaluierte Therapieverfahren bei Hautzinger, 2008^[79]). Hierzu gehören die kognitive Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und die analytische Psychotherapie.^[80] Auch die Gesprächspsychotherapie sowie die Gestalttherapie können zur Behandlung eingesetzt

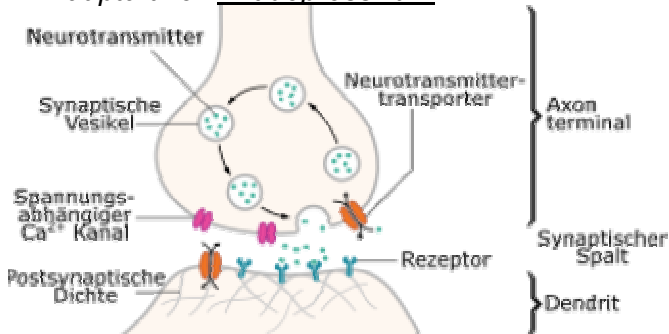
werden. Neuere integrative Ansätze zur Behandlung chronischer bzw. rezidivierender Depressionen sind das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) sowie die Achtsamkeitsbasierte Kognitive Therapie (englisch *Mindfulness Based Cognitive Therapy*, MBCT).^[81] Seit einigen Jahren kommen auch zunehmend Online-Therapieprogramme (Onlineberatung) zum Einsatz^[82] (z. B. deprexis24^[83] oder iFightDepression.^[84]). Die verhaltenstherapeutische Behandlung der Depression wird heutzutage auf der Grundlage der Kognitiven Verhaltenstherapie durchgeführt. In der Therapie sollen die depressionsauslösenden Denkmuster und Verhaltensmuster herausgearbeitet werden, um sie anschließend Schritt für Schritt zu verändern. Zusätzlich wird der Patient zu größerer Aktivität motiviert, um seine persönlichen Verstärkermechanismen wieder zu aktivieren und um die erwiesenen positiven Wirkungen größerer körperlicher Aktivität auf die Stimmung zu nutzen.

In der tiefenpsychologischen Behandlung sollen durch die Aufdeckung und Bearbeitung unbewusster psychischer Konflikte und verdrängter Erfahrungen die zugrundeliegenden Ursachen für die Erkrankung bewusst gemacht werden. Die im Laufe der Therapie für den Patienten wahrnehmbar werdenden zu Grunde liegenden Motive, Gefühle und Bedürfnisse sollen dadurch in das aktuelle Leben integrierbar werden. Hinsichtlich der Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Psychotherapien lassen sich keine pauschalen Empfehlungen geben, sodass hier die Präferenzen, Hauptbeschwerden und auslösende oder aktuell belastende Faktoren des Patienten bei der Auswahl des Therapeutischen Verfahrens berücksichtigt werden sollten.^[85] Auch die aktuelle nationale

Behandlungsleitlinie beinhaltet keine Empfehlung zu spezifischen Psychotherapieverfahren, sondern verweist auf Evidenztabellen mit unterschiedlichen Forschungsergebnissen.^[29]

Medikamente

→ Hauptartikel: Antidepressivum



Die Signalübertragung vom Axon eines Neurons (oben) zum Dendriten eines anderen Neurons (unten) wird erhöht z. B. durch die Blockade von Transportern, die ausgeschüttete Neurotransmitter in das Axon zurückführen. Dadurch erhöht sich die Menge der Transmitter im synaptischen Spalt zwischen den Zellen und damit die Signalübertragung von Zelle zu Zelle. Medikamente, die solche Transporter blockieren, sind typisch für Antidepressiva.

Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist stark abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Während bei mildem und mäßigem Schweregrad die Wirksamkeit fehlend oder gering ist, ist sie bei schwerer Depression deutlich.^[86] Bei den schwersten Formen profitieren bis zu 30 % der behandelten Patienten über die Placeborate hinaus von Antidepressiva.^[29] Metastudien weisen darauf hin, dass antidepressive Medikamente in ihrer

Wirksamkeit von Patient zu Patient große Unterschiede zeigen und in manchen Fällen eine Kombination verschiedener Medikamente Vorteile haben kann.^{[87][88]} In der Wahrnehmung der (Fach-)Öffentlichkeit wird die Wirksamkeit von Antidepressiva eher überschätzt, da Studien, in denen das Antidepressivum besser als Placebo abschnitt, sehr viel häufiger in Fachjournalen publiziert werden, als solche, in denen das Antidepressivum Placebo nicht überlegen war.^[29] Unerwünschte Nebenwirkungen sind seit Einführung der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, siehe unten) in den 80er Jahren deutlich zurückgegangen, jedoch weiterhin zu beachten.^[89]

Die Therapietreue (Compliance) der Patienten bei der Anwendung der Medikamente ist wie bei anderen psychiatrischen Medikamenten relativ gering. Nur etwa die Hälfte bleibt in der akuten Phase dabei, und hiervon wiederum nur etwa die Hälfte auch in der Nachfolgephase.^[90] Verschiedene Strategien zur Verbesserung dieser Situation wurden wissenschaftlich verglichen. Aufklärende Gespräche alleine waren nicht effektiv. Umfangreiche begleitende Maßnahmen, z. B. auch über Telefon, waren hier erforderlich.^[91]

Die bekanntesten Antidepressiva lassen sich in drei Gruppen einteilen (siehe unten). Weitere Antidepressiva einschließlich Phytopharmaka wie Johanniskraut finden sich im Artikel Antidepressiva. Im Falle schwerer Depressionen ohne Ansprechen auf einzelne Antidepressiva werden teilweise Augmentationen mit weiteren

Antidepressiva, Neuroleptika, Stimulanzien oder Phasen prophylaktika verordnet.^[92] Neuere Studien weisen auf eine geeignete Einsatzmöglichkeit von Ketamin, aufgrund seiner schnellen therapeutischen Wirkung, für die Akutbehandlung von therapieresistenten und vor allem suizidgefährdeten depressiven Patienten hin.

A portrait of Dr. Franziska Giffey, the German Federal Minister of Youth, sitting and smiling. She is wearing a blue dress and has blonde hair. A semi-transparent pink box with white text is overlaid on the left side of the image.

bmfjsfj.de

"Sexualisierte Gewalt gegen Kinder und Jugendliche ist eine furchtbare Straftat. Wir müssen entschieden gegen Täter und Täterinnen vorgehen, sie angemessen bestrafen und alles dafür tun, dass die Verfahren für Betroffene so kindgerecht wie möglich gestaltet werden."

Bundesjugendministerin
Dr. Franziska Giffey

© Nils Hasen

Notizen

Autismus Zentrum Recklinghausen

Hochstraße 54 a

45611 Recklinghausen Süd

Tel: 02361 / 3038030 und 02361 / 3038032

Fax: 02361 / 3038031

intemigra.recklinghausen@gmail.com



Intemigra Xanten

Kalkarer Str. 119

46509 Xanten

Handy: 0171 / 9 95 51 18

Tel: 02804 / 1 82 25 80

intemigra.xanten@gmail.com