

Intelligenzminderung

Frank Häßler, Christian Eggers

- 27.1 Definitionen – 786**
- 27.2 Klassifikation – 787**
 - 27.2.1 ICD-Klassifikation – 787
- 27.3 Prävalenz und Verlauf – 788**
- 27.4 Ätiologie – 788**
 - 27.4.1 Genetische Hypothesen – 788
 - 27.4.2 Neuropsychologische Hypothesen – 789
 - 27.4.3 Hypothesen zu peri- und postnatalen Einflüssen – 789
- 27.5 Diagnostik – 790**
 - 27.5.1 Anamnese – 790
 - 27.5.2 Medizinische und psychologische Diagnostik – 791
 - 27.5.3 Psychologisch-psychometrische Untersuchung – 794
- 27.6 Häufigkeit von psychischen und somatischen Störungen und Verhaltensproblemen – 797**
- 27.7 Interventionen (AACAP 1999, Hennische et al. 2009) – 797**
 - 27.7.1 Auswahl des Interventionssettings – 798
 - 27.7.2 Psychoedukation – 798
 - 27.7.3 Sonder- und Heilpädagogik – 799
 - 27.7.4 Psychotherapeutische Interventionen – 799
 - 27.7.5 Ergotherapie – 801
 - 27.7.6 Psychodynamische oder psychoanalytische Therapien – 801
 - 27.7.7 Familieninterventionen und Zusammenarbeit mit den Angehörigen – 801
 - 27.7.8 Pharmakologische Behandlung – 802
 - 27.7.9 Soziotherapeutische Interventionen (Hennische 2005) – 804
- 27.8 Klinische Syndrome – 805**
 - 27.8.1 Stoffwechselstörungen – 805
 - 27.8.2 Chromosomenstörungen – 819
 - 27.8.3 Embryo- und Fetopathien – 824
 - 27.8.4 Intelligenzstörungen bei pränatalen Fehlbildungen des ZNS – 827
 - 27.8.5 Intelligenzstörungen infolge perinataler Hirnschädigung – 828
 - 27.8.6 Intelligenzstörungen infolge postnataler Hirnschäden und Phakomatosen – 829
- 27.9 Literatur – 831**

Zum Thema

Auf die Frage, was Intelligenz sei, ist auch heute noch keine letztlich befriedigende Antwort möglich. Eine nach wie vor überdenkenswerte Definition stammt von Jaspers (1959): »Das Ganze aller Begabungen, aller Talente, aller Werkzeuge, die zu irgendwelchen Leistungen in Anpassung an die Lebensaufgaben brauchbar sind, nennen wir die Intelligenz.« Intelligenz ist ein Teil der Persönlichkeit. Beides sind für Jaspers »immer in hohem Maße unklare Begriffe«. In der Tat hat die Intelligenzforschung, trotz unzweifelhafter Fortschritte auf den verschiedensten Teilgebieten, bislang noch keine einheitliche und widerspruchsfreie Intelligenztheorie entwickeln können. Das gilt in besonderem Maße auch für die Zusammenhänge zwischen biologischen und milieureaktiven Bedingungen der Intelligenz.

Bis auf die klinischen Syndrome haben die Autoren eine völlige Überarbeitung des vorliegenden Kapitels im Vergleich zur Voraufgabe vorgenommen.

27.1 Definitionen

Schwachsinn Der Gebrauch des Terminus »Schwachsinn« ist wegen seines globalen und wenig präzisen Charakters und durch seine historisch und umgangssprachlich bedingte sozial diskriminierende Tönung inzwischen in der wissenschaftlichen Literatur zu Recht weitgehend aufgegeben worden. In der Rechtsprechung speziell in der Forensik ist Schwachsinn als eine schuld ausschließende bzw. schuld mindernde juristische Kategorie ein nach wie vor gebräuchlicher Begriff.

Oligophrenie, geistige Behinderung, »learning disability« Für angeborene oder früh erworbene Schwachsinnszustände wurde der Begriff »Oligophrenie« verwandt. Im US-amerikanischen Schrifttum ist neben dem Terminus »oligophrenia« insbesondere die Bezeichnung »mental deficiency« bzw. »mental retardation« gebräuchlich. Es werden damit geistige Entwicklungsverzögerungen und Intelligenzdefekte infolge einer irreparablen Reifungsverzögerung zentralnervöser Strukturen oder Funktionen bezeichnet. Die damit hervorgerufene soziale Behinderung des Individuums wird durch den Begriff »geistige Behinderung« (engl.: »mental handicap«, frz.: »handicap mental«) zu fassen versucht, wodurch die Beeinträchtigung intellektueller Fähigkeiten anderen (körperlichen, sensorischen und sprachlichen) Behinderungen gegenübersteht. In Großbritannien hat sich eher der Begriff »learning disability« durchgesetzt.

Geistige Retardierung In der Definition der »geistigen Retardierung«, wie sie von Heber (1974) vorgeschlagen und von der American Association on Mental Deficiency (AAMD) angenommen wurde, sind beide Aspekte, die Minderung der intellektuellen Kapazität und der dadurch bedingte Mangel an sozialer Anpassungsfähigkeit, enthalten:

Geistige Retardation bezieht sich auf eine unterdurchschnittliche allgemeine intellektuelle Funktion, die im Verlauf der Entwicklung (bis zum Erwachsenenalter) auftritt und mit einer Störung des Anpassungsverhaltens einhergeht (Heber 1974, S. 377).

In dieser Definition werden in der Tat mehrere Kriterien angesprochen, die der Oligophrenie eigen sind: die Reifungsverzögerung, die Minderung der allgemeinen Intelligenz – spezielle und isolierte Fähigkeiten können durchaus entwickelt werden – und die Beeinträchtigung der Sozialisation. Die Oligophrenie ist von der **Demenz** abzugrenzen. Letzterer geht eine unauffällige intellektuelle Entwicklung voraus, wodurch sie sich von angeborenen Schwachsinnszuständen unterscheidet.

Nach den beiden gültigen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV ist geistige Behinderung/Intelligenzminderung wie folgt definiert:

DSM-IV-TR der »American Psychiatric Association« (2003)

Hauptmerkmal ist eine unterdurchschnittliche allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit. Diese ist begleitet von starken Einschränkungen der Anpassungsfähigkeit in mindestens zwei der folgenden Bereiche: Kommunikation, eigenständige Versorgung, häusliches Leben, soziale/zwischenmenschliche Fertigkeiten, Nutzung öffentlicher Einrichtungen, Selbstbestimmtheit, funktionale Schulleistungen, Arbeit, Freizeit, Gesundheit und Sicherheit. Der Beginn der Störung muss vor dem 18. Lebensjahr liegen.

ICD-10 der WHO (2000)

Eine sich in der Entwicklung manifestierende, stehen gebliebene oder unvollständige Entwicklung der geistigen Fähigkeiten, mit besonderer Beeinträchtigung von Fertigkeiten, die zum Intelligenzniveau beitragen, wie z. B. Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten.

Nach sozialrechtlicher Definition (SGB IX, § 2 Abs. 1, Satz 1) sind Menschen behindert, wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweichen und daher ihre Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft beeinträchtigt ist.

Die in der ICD-10 klassifizierten Gesundheitsprobleme werden in der »Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO (Stand Oktober 2005, www.dimdi.de) um Funktionsfähigkeit, Partizipation (Teilhabe) und Umweltfaktoren erweitert und mit diesen verknüpft.

Sowohl im Sozialgesetzbuch (SGB) IX (2001) als auch in der ICF (2005) der WHO erfolgt eine Abkehr von primär Defekt orientierten Denkmodellen (»disability«, »impairment«, »handicap«) zu Prozess orientierten Modellen, die auf individuelle Res-

sources/Kompetenzen («empowerment»), Normalisierung und Selbstbestimmung abzielen und Funktionen und Teilhabe in den Vordergrund stellen (Seidel 2005). Seit Oktober 2005 liegt eine deutschsprachige Version der ICF vor, die man auf der Webseite des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) kostenlos herunterladen kann (www.dimdi.de). Die ICF geht bei jeder Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit von Behinderung aus.

Die Lernbehinderung wird nicht als separate psychiatrische Kategorie der ICD-10 geführt. Sie ist gemäß internationaler Terminologie als grenzwertige Intelligenz mit einem IQ zwischen 85 und 70 definiert.

27.2 Klassifikation

Intelligenz wird als eine Kapazität verstanden, deren oberste Grenze durch einen »ceiling effect« (Deckeneffekt) bestimmt wird, der die Obergrenze dessen, was mit dem Test zu erfassen ist, festlegt. Die Klassifikation der Intelligenzvarianten erfolgt nach dem Ausmaß der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Letztere wird durch Intelligenztests bestimmt. Man unterscheidet zwischen unterdurchschnittlicher, durchschnittlicher, überdurchschnittlicher, hoher Intelligenz und Hochbegabung.

➤ **Intelligenztests geben das Leistungsverhalten eines Probanden gegenüber verschiedenen Aufgaben in einer standardisierten Situation wieder. Das Resultat wird in einem Quotienten (Intelligenzquotient, IQ) ausgedrückt. Damit wird der relative Leistungsstand eines Individuums definiert, den es im Vergleich zu einer repräsentativen Stichprobe Gleichaltriger erreicht hat.**

Als unterdurchschnittliche allgemeine Intelligenz wird die Leistung angesehen, die mehr als eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Standardisierungsstichprobe eines allgemeinen Intelligenztests liegt. Beim »Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder« (HAWIK) entspricht einer Standardabweichung (= Streuungsmaß der empirischen Verteilung) nach unten bzw. oben vom Mittelwert (IQ=100) ein IQ von 85 bzw. 115. Die Intelligenzquotienten verteilen sich gemäß der Gauß'schen Normalkurve, 50 % der Stichproben liegen mit ihrem Intelligenzquotienten über 100 (rechts vom Mittelwert) und 50 % unter 100 (links vom Mittelwert). Die Punkteskala zwischen je einer Standardabweichung (s) unterhalb (-1 s) und oberhalb (+1 s) des Mittelwerts umfasst insgesamt die Intelligenzquotienten von etwa 68 % der Standardisierungsstichprobe. Beim HAWIK und »Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene« (HAWIE) liegt dieser Bereich zwischen einem IQ von 85 und 115. Zwischen -1 s und -2 s bewegen sich die IQ-Werte von etwa 13,6 %, zwischen -2 s und -3 s (IQ: 55–70) von etwa 2,14 % und zwischen -3 s und -4 s liegen 0,13 % der Stichprobe.

27.2.1 ICD-Klassifikation

In der ICD-10 werden Intelligenzminderungen unter F7 rubriziert und je nach Schweregrad in verschiedene Stufen unterteilt:

Intelligenzminderungen nach ICD-10

- F70 – leichte Intelligenzminderung;
- F71 – mittelgradige Intelligenzminderung;
- F72 – schwere Intelligenzminderung;
- F73 – schwerste Intelligenzminderung;
- F78 – andere Intelligenzminderung;
- F79 – nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung.

Mit der 4. Stelle kann das Ausmaß einer gleichzeitig bestehenden Verhaltensstörung klassifiziert werden:

- F7x.0 – keine oder geringfügige Verhaltensstörung;
- F7x.1 – deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert;
- F7x.2 – andere Verhaltensstörung;
- F7x.9 – nicht näher bezeichnete Verhaltensstörung.

Schweregradeinteilung Lernbehinderung

Der IQ-Bereich liegt zwischen 70 und 85. In der Regel reicht die entsprechende intellektuelle Ausstattung nicht zu einem erfolgreichen Regelschulbesuch, da sich in erster Linie die Minderbegabung in Schulschwierigkeiten äußert. Individuell muss in einem solchen Fall der sonderpädagogische Förderbedarf entsprechend der gesetzlichen Richtlinien festgestellt werden.

Leichte Intelligenzminderung (F70) – 80 % aller geistig Behinderten

Der IQ-Bereich liegt zwischen 50 und 69. Die Personen erwerben Sprache verzögert, jedoch in einem Umfang, dass eine alltägliche Konversation normal gelingt. Die meisten erlangen eine volle Unabhängigkeit in der Selbstversorgung (Essen, Waschen, Ankleiden, Darm- und Blasenkontrolle) und in praktischen und häuslichen Tätigkeiten, bei allerdings verlangsamer Entwicklung. Schwierigkeiten treten beim Erlernen schulischer Fertigkeiten, insbesondere beim Erlernen des Lesens und der schriftsprachlichen Äußerungen auf. Die meisten sind für eine Arbeit anlernbar, die praktische Fähigkeiten und angelernte Handarbeit verlangt. Eine emotionale und soziale Unreife kann bestehen, sodass sie u. U. eigenständig den Anforderungen einer Ehe oder Kindererziehung nicht nachkommen können.

Mittelgradige Intelligenzminderung (F71) – 12 % aller geistig Behinderten

Der IQ liegt gewöhnlich im Bereich zwischen 35 und 49. Die Leistungsprofile können sehr unterschiedlich sein. Das Ausmaß der Sprachentwicklung reicht von der Fähigkeit, an einfachen Unterhaltungen teilzunehmen, bis zu einem Sprachgebrauch, der lediglich für die Mitteilung der Grundbedürfnisse ausreicht; einige lernen niemals sprechen, verstehen einfache Anweisungen, andere lernen Handzeichen. Die Fähigkeiten zur Selbstversor-

gung entwickeln sich verzögert, einige Personen benötigen lebenslange Beaufsichtigung. Schulisch lernen sie einige grundlegende Fertigkeiten im Lesen, Schreiben und Zählen. Als Erwachsene sind sie in der Lage, einfache praktische Tätigkeiten zu verrichten, wenn die Aufgaben einfach und gut strukturiert sind sowie eine Beaufsichtigung besteht. Ein völlig unabhängiges Leben im Erwachsenenalter wird selten erreicht. Die Betroffenen sind in der Regel körperlich voll beweglich und aktiv, fähig, Kontakte zu pflegen, sich zu verständigen und einfache soziale Leistungen zu bewältigen.

Schwere Intelligenzminderung (F72) – 7 % aller geistig Behinderten

Der IQ liegt gewöhnlich im Bereich zwischen 20 und 34. Die Störung ähnelt hinsichtlich des klinischen Bildes dem unteren Leistungsbereich der mittelgradigen Intelligenzminderung. Die meisten Personen mit schwerer Intelligenzminderung haben ausgeprägte motorische Beeinträchtigungen.

Schwerste Intelligenzminderung (F73) – <1 % aller geistig Behinderten

Der IQ wird auf unter 20 eingeschätzt. Dies bedeutet, dass die betroffenen Personen unfähig sind, Aufforderungen oder Anweisungen zu verstehen oder sich danach zu richten. Meistens sind sie immobil oder sehr bewegungseingeschränkt, inkontinent und auch nonverbal nur zu sehr begrenzter Kommunikation fähig. Sie können weniger oder gar nicht für ihre Grundbedürfnisse sorgen und benötigen ständige Hilfe und Überwachung. Sprachlich verstehen die Betroffenen im günstigsten Fall grundlegende Anweisungen und können bestenfalls einfache Forderungen formulieren. Einfachste visuell-räumliche Fertigkeiten wie Sortieren und Zuordnen können erworben werden; mit Beaufsichtigung und Anleitung können sie in geringem Maße an häuslichen und praktischen Aufgaben beteiligt werden.

27.3 Prävalenz und Verlauf


Abhängig von den Erfassungs- und Definitionskriterien für geistige Behinderung liegt die Gesamtprävalenz in Deutschland bei ca. 0,6 %. Prävalenzangaben in der internationalen Literatur schwanken für die schwere geistige Behinderung (IQ<50) zwischen 0,3 und 0,5 und für die leichte geistige Behinderung (IQ: 50–69) zwischen 0,39 und 5,76, was bei vorsichtiger Hochrechnung einen Durchschnitt von 3 % ergibt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenzen altersabhängigen Schwankungen unterliegen und im Schulalter (bis 15 Jahre) am höchsten sind. Die Prävalenz für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren liegt nach Zahlen des »US National Health Survey« 1997–2003 bei 7,5 auf 1000 (Patel et al. 2010). Jungen sind ca. doppelt so häufig betroffen wie Mädchen (Neuhäuser u. Steinhausen 2003; Patel et al. 2010). Das liegt zum Teil an X-chromosomal Gendefekten, die nach Ropers (2006) bei ca. 10 % aller Jungen mit einer geistigen Behinderung vorliegen. Belastbare Zahlen für die Häufigkeit einer Lernbehinderung (IQ: 70–85) liegen nicht vor, da einerseits eine Lernbehinderung nicht per se den Besuch einer Sonder-(Förder-)schule bedeutet und andererseits gerade

in diesem Intelligenzbereich Entwicklungen in die eine und andere Richtung innerhalb kürzerer Zeit möglich sind, sodass statistische Aussagen diese Tendenzen nur ungenügend abbilden.

Auf den Verlauf bzw. die Entwicklung von Intelligenzgeminderten Kindern haben viele Faktoren einen Einfluss, wobei sowohl kindseitige und elternteilige als auch ganz allgemein Umweltfaktoren individuell betrachtet werden müssen, die miteinander interagieren und entwicklungsabhängig mehr oder minder starke Auswirkungen haben. Abhängig davon sind die lebenslangen Auswirkungen der Intelligenzminderung auf die Entwicklung, Schulbewährung, Lebensbewältigung, Selbstversorgung, berufliche Integration, Gesundheit inkl. Verhalten unterschiedlich schwer ausgeprägt. Von der Adaptabilität, dem sozialen Funktionsniveau und dem körperlichen und psychischen Gesundheitszustand hängt das erforderliche Maß an gesellschaftlicher Unterstützung individuell ab. Somit lassen sich frühzeitige prognostische Aussagen kaum zuverlässig machen.

Menschen mit einer geistige Behinderung sind nicht nur anfälliger gegenüber dem Auftreten somatischer und psychischer Störungen, eventuell mitbedingt durch stressinduzierende Lebensereignisse oder gar Traumatisierungen, sie weisen generell auch ein höheres Risiko für einen frühzeitigeren demenziellen Abbau und ein höheres Mortalitätsrisiko auf, wobei 41 % aller Todesursachen direkt mit der Intelligenzminderung zusammenhängen (Tyrer u. McGrother 2009). In einer Untersuchung von 177 Personen mit einer leichten bis mittleren Intelligenzminderung und deren Betreuer fanden Martorell et al. (2009), dass 75 % mindestens ein traumatisches Ereignis in ihrem Leben und 50 % in den letzten 12 Monaten vor der Studie durchgemacht hatten. Solche Ereignisse (Tod naher Angehöriger, Opfererfahrungen, eigene lebensbedrohliche Erkrankungen oder Verletzungen) hängen eng mit der Ausprägung psychischer Störungen zusammen. Trennungserlebnisse können bei entsprechenden symbiotischen Beziehungen oder schlechter bzw. mangelhafter Ablösung ebenfalls zu reaktiven Störungen führen.

27.4 Ätiologie

Während biologische Faktoren (in 55–95 % aller Fälle) (Genmutationen, Chromosomenstörungen, angeborene Stoffwechselstörungen und exogene Störungen wie Infektionen und toxische Schädigungen) bei schwerer geistiger Behinderung überwiegen, spielen bei leichter geistiger Behinderung soziokulturelle Einflüsse (in 32–55 % aller Fälle) im Zusammenwirken mit mehreren Genen eine große Rolle (von Gontard 2003). Als pränatale Ursachen dominieren Trisomien, X-chromosomal gebundene Störungen, Stoffwechselstörungen und das fetale Alkoholsyndrom. Die  Tab. 27.1 gibt einen Überblick zur Ätiologie der geistigen Behinderung.

27.4.1 Genetische Hypothesen

Da genetische Ursachen bei ca. 50 % der schweren geistigen Behinderung vorliegen, sollen diese im Folgenden näher betrachtet werden.

■ **Tab. 27.1** Ätiologie der geistigen Behinderung. (Strømme u. Hagberg 2000)

	IQ<50	IQ 50–70	Gesamt
Biologisch-organische Ursachen	96 %	68 %	80 %
Pränatal	70 %	51 %	59 %
Genetisch	48 %	25 %	35 %
Erworben	4 %	5 %	4,5 %
Unbekannt	18 %	21 %	19,5 %
Perinatal	4 %	5 %	4,5 %
Postnatal	5 %	1 %	3 %
Undeterminiert	18 %	11 %	14 %
Unbekannte Ursachen	4 %	32 %	20 %

Mit einer Prävalenz von 1:700 bis 1:1000 nimmt die Trisomie 21 den größten Anteil der bei 15 % aller geistig behinderten Menschen vorliegenden lichtmikroskopisch erkennbaren Chromosomenaberrationen ein (Chiurazzi u. Oostra 2000). Nicht unter dem Lichtmikroskop erkennbare Mikrodeletionen lassen sich mittels molekular-zytogenetischer Methoden nachweisen. Zu solchen Mikrodeletionen gehören das

- Williams-Beuren-Syndrom (Deletionen in 7q11),
- Smith-Magensis-Syndrom (Deletionen in 17q11),
- 22q11-Deletionssyndrom und das
- 1p36-Deletionssyndrom (Carpenter 2001).

Mit verfeinerten Methoden wie der hochauflösenden Array-CGH (»comparative genome hybridization«) lassen sich weitere unbalancierte Aberrationen nachweisen (Tzschach u. Ropers 2007). Aber nicht nur unbalancierte Chromosomenaberrationen führen zu geistiger Behinderung, sondern auch balancierte chromosomale Umbauten wie Translokationen und Inversionen. Die häufigste X-chromosomale Form der geistigen Behinderung ist das Fragile-X-Syndrom (Trinukleotidrepeatverlängerung im FMR1-Gen), das sowohl bei Jungen (mit typischen syndromalen Zeichen wie großer Kopfumfang, große Ohren, prominentes Kinn und vergrößertes Hodenvolumen) als auch bei Mädchen, dann mit weniger charakteristischen Merkmalen, auftreten kann (Ropers 2006). Die Zahl der entdeckten X-chromosomassoziierten Gene für geistige Behinderung (XLMR-Gene) liegt bereits über 20. Diese sind für ca. 50 % aller Fälle mit nichtsyndromaler XLMR verantwortlich (Tzschach u. Ropers 2007). Eine weitere große Gruppe sind die autosomal rezessiven Gendefekte, worunter auch die Stoffwechselerkrankungen fallen. Mit einer Inzidenz von 1:10.000 Neugeborenen ist die Phenylkentonurie (PKU; defizitärer Abbau der Aminosäure Phenylalanin) die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung in Deutschland. Während viele Gendefekte bei den autosomal rezessiven Syndromen, die mit einer geistigen Behinderung einhergehen, bekannt sind, ist dies bei den häufigen nichtsyndromalen geistigen Behinderungen nicht der Fall, da hier scheinbar eine ausgeprägte genetische Heterogenität vorliegt (Najmabadi et al. 2007). Analog ist die Situation bei den autosomal dominanten

geistigen Behinderungen zu sehen. Die bekannten Gendefekte beschränken sich auf syndromale Formen.

27.4.2 Neuropsychologische Hypothesen

Bei Menschen mit geistiger Behinderung, die generelle Defizite aufweisen, lassen sich spezifische neuropsychologische Defizite kaum nachweisen (Pennington u. Bennetto 1998). Diese müssten, ähnlich wie bei der Diagnose von Teilleistungsstörungen, 2 Standardabweichungen unterhalb des für das Intelligenzniveau zu erwartenden Bereichs liegen. Es existieren aber keine intelligenzkorrelierten Basisraten von Aufmerksamkeit oder exekutiver Funktionen. Aufgrund allgemeiner kognitiver Schwächen können Kinder mit einer geistigen Behinderung auch kaum komplexe Aufgaben verstehen bzw. bezüglich ihrer häufig eingeschränkten Daueraufmerksamkeit durchhalten (Kuntsi et al. 2003). Aus diesen Gründen gibt es kaum neuropsychologische Forschung mit intelligenzgeminderten Kindern.

Bildgebende Befunde

Während ältere MRT-Studien bei unspezifischer geistiger Behinderung nur minimale Abnormalitäten zeigten, lassen sich neuere Befunde relativ gut vergleichen. Soto-Ares et al. (2003) untersuchten 30 Kinder (Durchschnittsalter 5,2 Jahre, wovon 44,5 % einen IQ<50 und 55,5 % einen IQ zwischen 50 und 70 hatten) mittels MRT. Eine Gehirn Malformation wiesen 16 % auf. Die meisten Auffälligkeiten fanden sich im Corpus callosum bezüglich einer Dysplasie (46 %), hinsichtlich eines partiell offenen Septum pellucidum (33 %), einer Ventrikelverlängerung (33 %), einer allgemeinen kortikalen Dysplasie, eines erweiterten Subarachnoidalraumes (16,6 %) und einer zerebellären Vermis Hypoplasie (33 %). Decobert et al. (2005) untersuchten 100 geistig behinderte Kinder und Jugendliche (IQ<70) sowie 100 altersgemachte Kontrollpersonen. Auch sie beschrieben in erster Linie Abweichungen in Form von Signalunterschieden in der periventriculären weißen Substanz, einer Erweiterung der Seitenventrikel, einer Atrophie des Corpus callosum und subtileren Kleinhirnveränderungen. Diese Befunde stützt auch die aktuellste Untersuchung von Widija et al. (2008). Bei 45 Jungen und 45 Mädchen (durchschnittliches Alter 4,2 Jahre) mit einer idiopathischen Entwicklungsverzögerung fanden sie in 84 % Auffälligkeiten im MRT. Im Vordergrund standen Ventrikelveränderungen (48 %), Corpus callosum Abnormalitäten (44 %) und Abweichungen in der weißen Substanz (26 %). Aus allen zitierten Studien geht nicht hervor, ob unter den eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen welche mit einer zusätzlichen ADHS-Symptomatik waren. Beschrieben wurden ausschließlich strukturelle Auffälligkeiten, sodass die Vergleichbarkeit zu vielen funktionell bildgebenden Befunden bei der ADHS eingeschränkt ist.

27.4.3 Hypothesen zu peri- und postnatalen Einflüssen

Perinatale Risiken sind ein Gestationsalter unter 32 Wochen, ein Geburtsgewicht unter 1500 g, ein Kopfumfang unter der 3. Per-

zentile und Apgarwerte von 0–2 nach 1 und nach 5 Minuten. Sussmann et al. (2009) sahen einen Zusammenhang (Trend) zwischen geringerem Geburtsgewicht sowie kleinerer Geburtslänge und späterer Intelligenzminderung im Bereich von 40–69. Dagegen fanden sie keinen statistisch gesicherten Einfluss von Hypoxie, Notsectio, Plazentaabbriss oder irgendwelchen Reanimationen und leichter geistiger Behinderung. Postnatal spielen Umweltgifte, zerebrale Infektionen und Schädel-Hirn-Traumata durch Misshandlungen und Unfälle eine große Rolle.

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist die häufigste Ursache traumatischer Psychosynonyme, gefolgt von spontanen intrazerebralen Blutungen. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz bei 200.000 SHT; 16 von 100.000 Einwohnern erleiden ein schweres SHT, wovon jeder 2. Betroffene verstirbt und jeder 10. Patient mit anhaltender schwerer Behinderung und Pflegebedürftigkeit überlebt (Unterberg et al. 2003). Dauerte die Bewusstlosigkeit von Kindern im Alter unter 5 Jahren länger als eine Woche, erreichte keines mehr normale Intelligenzwerte. Generell fand sich ein Einfluss des Alters auf den Retardierungsgrad: je jünger die Kinder waren, desto schwerer die Retardierung (Kleinpeter 1993).

In einer Untersuchung von van Karnebeek et al. (2005b) unterschieden sich die 150 geistig behinderten Patienten mit einer Diagnose/Ursache der Intelligenzminderung (9 % teratogen, 1 % perinatal, 31 % zytogenetisch, 8 % molekular, 7 % metabolisch, 12 % klinische Entität unbekannter Entstehung, 57 % klinisches Syndrom unbekanntes monogenetischen Erbgangs, 26 % klinisches Syndrom unbekanntes Vererbungsmodus) statistisch signifikant von den 131 ohne ätiologische Diagnose in weniger pränatalen Auffälligkeiten, häufigerer postnataler Retardierung und weniger Verhaltensauffälligkeiten.

27.5 Diagnostik

Die Diagnostik der Intelligenzminderung ist ein komplexer Prozess, der auf mehreren Ebenen mit unterschiedlichen Methoden ablaufen muss (multidimensionale Diagnostik). Die sorgfältige Erhebung der Anamnese, des Entwicklungsstandes, des Entwicklungsverlaufs, der störungsrelevanten Rahmenbedingungen sowie die eigentliche medizinische und psychologische (hier insbesondere die psychometrische) Diagnostik ist obligat. Optional sollten spezielle Fragestellungen unter behindertenpädagogischen und förderdiagnostischen Aspekten wie auch differenzialdiagnostisch unter psychiatrischem Aspekt untersucht werden.

➤ **Die qualifizierte Feststellung des Schweregrades der intellektuellen Einschränkungen, deren individuelle Ausprägung sowie der damit verbundenen körperlichen, psychologischen und sozialen Beeinträchtigungen ist eine entscheidende Grundvoraussetzung für alle weiteren Diagnostiken, Therapien und Förderungen.**

Art und Schweregrad der intellektuellen Beeinträchtigung bestimmen wesentlich den Umgang im Alltag hinsichtlich Unterstützung, Begleitung, Betreuung, Beaufsichtigung und Pflegeaufwand, damit die körperlichen, emotionalen und auch finanziellen Belastungen der Familienangehörigen wie auch der Betreuer in den

Einrichtungen vertretbar bleiben. Art und Schweregrad der intellektuellen Beeinträchtigung bestimmen zudem die gesamte zukünftige Lebensperspektive der betroffenen Person, welche Angebote der Unterstützung von Förderung sinnvoll und notwendig sind sowie welche Hoffnungen und Erwartungen an Selbstständigkeit und Selbstbestimmung anzulegen sind. Nicht zuletzt auch zur Bewertung der psychopathologischen Auffälligkeiten muss der Untersucher notwendig eine realistische Vorstellung vom Ausprägungsgrad der intellektuellen Behinderung haben.

Die möglichst frühzeitige Feststellung einer intellektuellen Behinderung kann auch unerwünschte Wirkungen haben (Stigmatisierung, Vernachlässigung weiterer Förderung, Beeinträchtigung der emotionalen Beziehung u. a.) und sollte daher im Einzelfall genau überlegt werden (möglichst auch im Zusammenhang mit einer ursächlichen Klärung der Behinderung). Dennoch ist, vielleicht auch wegen dieser Bedenken, erschreckend, dass sich das Erstdiagnosealter im Zeitraum von 1995–2000 um 7 Monate nach hinten verschoben hat und somit wertvolle Zeit zur Frühintervention verloren geht (Krause 2005).

27.5.1 Anamnese

Die Informationen über Entwicklungsstand, Entwicklungs- inkl. Bildungsgeschichte, Krankheitsgeschichte nebst Komorbiditäten und störungsrelevanter Rahmenbedingungen müssen durch Befragung von mehreren zuverlässigen, unabhängigen Quellen erhoben werden. Die betroffenen Jugendlichen und Erwachsenen sind im Rahmen ihrer Möglichkeiten einzubeziehen.

Im Vordergrund steht die Exploration der Eltern hinsichtlich des Entwicklungsstandes, die um Informationen von Dritten (Großeltern, andere Verwandte, Lehrer, Erzieher, Freunde etc.) ergänzt werden sollten. Komplettiert wird die Diagnostik durch eine Verhaltensbeobachtung unter Beachtung der großen »W's« (wer beobachtet wen, unter welchen Bedingungen, wie lange, mit welchen Methoden, um was zu erfassen?) und die eigene Befragung hinsichtlich:

- Kognitiver Leistungsfähigkeit: Denken, Wahrnehmung, Gedächtnis,
- Sprache, Motorik, Lernfähigkeit, Emotionalität,
- Sozialer Anpassungsfähigkeit (bezogen auf die jeweilige Entwicklungsstufe),
- Persönlichkeit, Temperament,
- Kommunikation und zwischenmenschlicher Fähigkeiten (Sprachverständnis, expressive Sprache),
- Eigenständigkeit, Selbstbestimmtheit,
- Lebenspraktischer Fertigkeiten, schulischer Fertigkeiten, Freizeit, Körperhygiene, Ernährung (Essen, Trinken),
- Verhalten im Kindergarten/in der Schule/in Frühförderstellen/ärztlichen Praxen/Kliniken,
- Verhalten und Interaktion mit relevanten Bezugspersonen zu Hause und im sozialen Kontext von Kindergarten/Schule/anderen Einrichtungen,
- Selbstschilderung in Abhängigkeit von der Beeinträchtigung und Kooperationsfähigkeit der jeweiligen Person, vorliegender Ergebnisse medizinischer Untersuchungen (internistisch-neurologisch).

Die Entwicklungsgeschichte lässt sich am validesten durch Exploration der Eltern/Bezugspersonen erfragen. Folgende Punkte sollten dabei unbedingt eruiert werden: Risiken während der Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode, die Meilensteine der Entwicklung (inkl. motorische Entwicklung, Sprachentwicklung und Sauberkeitsentwicklung), der Beginn, die Intensität (Gesamtentwicklung, Teilbereiche) und der Verlauf der Entwicklung (Stillstand, Abbau, auch Beeinflussung durch Belastungen), Entwicklungsstörungen und Behinderungen in der Familie, die soziale Kompetenz und die Integration in die Familie bzw. Gesellschaft, belastende Bedingungen vs. Ressourcen in der Familie, Förderungskonzepte und -möglichkeiten der Eltern bzw. Institutionen Entwicklungs- und Bildungsverlauf und nicht zuletzt die Krankheitsanamnese (inkl. somatischer und psychischer Auffälligkeiten, Vordiagnostik und Vorbehandlungen).

Durch Informationen vom Kindergarten, der Schule, Werkstätten oder sonstiger betreuender Einrichtungen erhält man Auskunft über die soziale Kompetenz des Betroffenen, dessen Integration in die Gruppe, belastende Bedingungen vs. Ressourcen sowie Förderungskonzepte der Erzieher, Lehrer und Betreuer. Zu den zu explorierenden störungsrelevanten Rahmenbedingungen gehören Umweltfaktoren wie Bildungsmöglichkeiten, soziokultureller Hintergrund, Anregung durch die Umwelt und der Umgang mit der Störung selbst.

Abschließend sollten der Eltern/Bezugspersonen hinsichtlich psychosozialer Bedingungen und familiärer Ressourcen zu folgenden Punkten befragt werden:

- Spezifische Bewältigungsstrategien,
- Inkonsistentes/restruktives Erziehungsverhalten,
- Mangelnde Wärme in den familiären Beziehungen/Zurückweisung/Überforderung,
- Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit bei der Förderung von Informationen vom Kindergarten/der Schule/sonstigen Einrichtungen hinsichtlich Förderungsmöglichkeiten und -konzepten,
- Motivation, Persönlichkeitsmerkmale, Umfang der Beeinträchtigungen,
- Krankheiten und Syndrome (z. B. Chromosomenaberrationen, Stoffwechselerkrankungen, Sinnesbehinderungen, Zerebralparese, Fehlbildungen, Epilepsie),
- Ausmaß begleitender Verhaltensstörungen.

27.5.2 Medizinische und psychologische Diagnostik

Die Diagnostik zur Abklärung der Intelligenzminderung umfasst unter anderem die Intelligenz-, Entwicklungs- und Leistungsdiagnostik. Erforderlich ist die individuelle Testung in Abhängigkeit von der Beeinträchtigung und Kooperationsbereitschaft der Person. Bei der Auswahl der Instrumente und Interpretation der Ergebnisse müssen der soziokulturelle Hintergrund, bisherige Bildungsmöglichkeiten, kommunikative, motorische und sensorische Beeinträchtigungen berücksichtigt werden. In der Regel ist das Profil der Stärken und Schwächen einer Person in der Alltagsbewältigung eine präzisere Grundlage für

die Abschätzung der Lernfähigkeit als die Bestimmung des Intelligenzquotienten. Die medizinischen Zusatzuntersuchungen orientieren sich jeweils an spezifischen Indikationen.

Medizinische Diagnostik

Die Ziele medizinischer Diagnostik liegen in der groben Einschätzung der ursächlichen Bedingungen, der Art und des Ausmaßes der Intelligenzminderung einschließlich der sensorischen Fähigkeiten sowie in der Einleitung weiterer notwendiger und optionaler Diagnostik. Die medizinische Basisdiagnostik ist eine unverzichtbare Voraussetzung für alle weiterführenden Untersuchungen einer Intelligenzminderung. Sie sollte von entsprechend qualifizierten Fachärzten durchgeführt werden.

Dazu gehören eine körperliche Untersuchung (entwicklungsneurologisch, unter Verwendung von Checklisten zur Erkennung von Dysmorphiezeichen bzw. »minor physical anomalies«, internistisch), eine Sehprüfung, eine Sprach- und Hörprüfung sowie elektrophysiologische Untersuchungen wie Elektroenzephalografie (EEG), evozierte Potenziale (EP) und Elektromyografie (EMG). Im Einzel- und Verdachtsfall kann und sollte die Diagnostik um neuroradiologische, biochemische und serologisch-immunologische Untersuchungen, Hormonanalysen, Liquoruntersuchungen, Muskel- bzw. Nervenbiopsien, Chromosomenanalyse und molekulargenetische Untersuchungen erweitert werden.

Körperliche und neurologische Untersuchung

Da der geistig behinderte Mensch einerseits in seiner Komplexität und andererseits bezüglich seiner aktuellen Beschwerden, Funktionseinschränkungen bzw. Veränderungen beurteilt werden soll, bedarf es beim ersten Kontakt nach der »Orientierung« eines mehrzeitigen Vorgehens. Es geht um das Sammeln vielfältiger zuverlässiger Informationen aus seinem Umfeld unter Einbeziehung der Eltern/Betreuer, um ein Bild von den Stärken und Schwächen, den möglichen Ursachen der Behinderung aber auch der vorliegenden Funktionseinschränkungen. Die fundierte Kenntnis von der »Gesamtheit« des Patienten erleichtert das ärztlich diagnostische Vorgehen bei akuten Störungen und Erkrankungen und vermeidet Zeitverluste bzw. oft individuell belastende stationäre Fehleinweisungen und Fehlindikationen für apparative Untersuchungen. Bei allen Entscheidungen müssen Aufwand und Nutzen in einem vernünftigen Verhältnis zueinanderstehen. Diagnostischer Nihilismus ist ebenso fehl am Platze wie diagnostischer Aktionismus. Dieses Abwägen des Notwendigen erfordert Erfahrung. Somit kann die körperliche Untersuchung keinem starren Schema folgen, sondern muss der individuellen Situation und dem erreichbaren Ziel entsprechend adaptiert werden.

Die körperliche Untersuchung beginnt nicht erst mit dem Auskultieren, Palpatieren oder der Reflexprüfung. Körperhaltung, Bewegungsmuster, Mimik, Gestik, Kontaktaufnahme, Wachheit und Interesse müssen neben vielen anderen Informationen vom ersten Augenblick der Begegnung an erfasst werden und das weitere Vorgehen leiten. Im Vordergrund steht das Aufbauen einer Beziehung, die Schaffung einer ruhigen, angstreduzierenden Atmosphäre, das Einbeziehen der Patienten in den Untersuchungsgang. Eine Geste, wie das Spielenlassen mit dem

Reflexhammer, schafft Vertrauen, nimmt die Untersuchungssangst und bezieht den Patienten ein. Gegen den Willen wird jeder somatische Befund fragmentarisch sein.

Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang sollten gemessen und in entsprechende Perzentilkurven eingetragen werden. Insbesondere in der Bewertung von Entwicklungsverläufen, aber auch in der Einschätzung körperlicher Akzeleration vs. Retardierung sind diese einfach zu erhebenden Befunde sehr hilfreich. Die Erhebung des allgemeinkörperlichen Status inkl. des Pflegezustandes leitet in der Regel zum speziellen pädiatrisch/internistischen und neurologischen Untersuchungsteil über.

Van Karnebeek et al. (2002) unterstreichen die Bedeutung der allgemeinkörperlichen, neurologischen und speziellen dysmorphologischen Untersuchung, die in 62 % essenziell für die Diagnose und in 79 % besteuernd war. Dysmorphiezeichen wurden in größeren Untersuchungen bei ca 50 % aller Patienten gefunden.

Psychischer Befund

Der psychische Befund wird einerseits in der Basisdokumentation (BADO) erfasst und sollte andererseits als Text unter Berücksichtigung folgender Merkmale Eingang in die Patientenakte finden:

- Bewusstseinslage,
- Orientierung zur Person, zum Ort und zur Zeit,
- Kooperation,
- Sprache/Sprachverständnis,
- Stimmung und Affekt,
- Aktivität/Antrieb,
- Psychomotorik,
- Denken (formal/inhaltlich),
- Wahrnehmung,
- Gedächtnis/Merkfähigkeit,
- Angst/Zwang,
- Suizidalität.

Apparative Untersuchungsverfahren

Apparative Untersuchungsmethoden dienen der Diagnosesicherung und stehen mit wenigen Ausnahmen nicht am Anfang der Diagnostik. Im Folgenden soll nur auf die relevanten Methoden außerhalb der Forschung eingegangen werden.

Elektroenzephalografie (EEG)

Das EEG liefert keine Informationen bezüglich des Vorliegens oder der Ausprägung einer Intelligenzminderung. Somit ist es nicht bei jedem geistig behinderten Menschen notwendig. Da Menschen mit einer geistigen Behinderung eher motorisch unruhig sind, ist auch die Befundung eines Standard-EEG (Dauer ca. 20 min) durch die vielen Bewegungsartefakte nicht ganz einfach. Dennoch ist die Ableitung eines EEG bei Verdacht auf Hirnfunktionsstörungen und bei zerebralen Krampfanfällen angezeigt. Der Nutzen bezüglich Epilepsie assoziierter Diagnosen liegt nach der Auswertung der verfügbaren Literatur nur bei 4,4 % (Shevell et al. 2003), ansonsten sogar nur bei ca. 1 %. Sowohl durch Provokationsmethoden (Hyperventilation, Fotostimulation, Schlafentzug) als auch durch zeitliche Ausdehnung mit Erfassung mehrerer Körperfunktionen (Schlaf-EEG, Poly-

chromografie, 24-Stunden-EEG) lässt sich neben speziellen Auswertmethoden die Aussagekraft des EEG erhöhen.

Evozierte Potenziale (EP)

Dazu gehören akustisch, visuell und somatosensibel evozierte Potenziale (AEP; VEP, SSEP). AEP werden bei Entwicklungsstörungen, verzögerten Leitungsfunktionen wie z. B. bei Leukenzephalitiden, organisch bedingten Hörstörungen bzw. deren Einteilung in peripher oder zentral aussagefähige Befunde liefern. Das abgeleitete Potenzial ist abhängig vom Hörvermögen, der Körpertemperatur und beeinflussbar durch einige Medikamente.

Eine verzögerte Darstellung der VEP ist z. B. bei Veränderungen der Myelinscheide (hervorgerufen durch zerebrale Speicherkrankheiten, hereditäre Erkrankungen und isolierte Sehbahnkrankungen) zu erwarten. Zum völligen Verlust der frühen VEP-Komponenten führt eine kortikale Blindheit. Da die drei veränderlichen Parameter Latenz, Amplitude und Wellenform durch eine große Zahl möglicher Affektionen verändert sein können, sind die Aussagen relativ unspezifisch. Darüber hinaus ist die Methode sehr anfällig bei Veränderungen bzw. Nichterhalten der Ableitparameter.

SSEP haben ihre Berechtigung nicht nur bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems, sondern auch bei der Diagnostik klinisch stummer Herde des ZNS im Verdachtsfalle von Leukenzephalopathien. Auf die Einhaltung der Ableitbedingungen sowie potenziell beeinflussende Medikamente wie Antidepressiva und Benzodiazepine muss geachtet werden.

Schädelsonografie

Die Schädelsonografie ist eine schonende, mittlerweile sehr hoch auflösende Methode zur Darstellung zerebraler und spinaler Strukturen, also auch zum Screening von Fehlbildungen geeignet.

Computertomografie (CT) des Schädels

Als Vorteil des CT ist die kostengünstige rasche Verfügbarkeit der Methode mit ausreichender Kontrastauflösung intrakranieller Weichteilstrukturen sowie des Schädelknochens bei relativ kurzer Untersuchungszeit zu nennen. Nachteilig ist die Strahlenbelastung. Dennoch eignet sich ein CT bei der Suche auf Ursachen von Entwicklungsstörungen, zur Darstellung von Fehlbildungen, zum Nachweis von Hirnödemen, Hydrozephalus, Hirninfarkten, Raumforderungen und gekoppelt mit der Gabe von Kontrastmittel zur Lokalisierung vaskulärer Prozesse.

Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels

Vorteile gegenüber dem CT sind keine Strahlenbelastung, bessere Gewebedifferenzierung und eine multidimensionale Gehirndarstellung. Auf der anderen Seite dauert die Untersuchung lange, der Aufenthalt in der Röhre ist belastend, die Untersuchung von Patienten mit magnetischen Fremdkörpern ist limitiert und der Einsatz im Neugeborenenalter unterliegt einigen Besonderheiten (schwache Unterscheidung von Läsionen im reifungsbedingten Defizit). Allein auf der Basis des MRT kann bei einer unbekanntem Ursache die Diagnose in 0,2–3,9 % aller Fälle gestellt werden (van Karnebeek et al. 2005a). Die Trefferrate bezüg-

lich zerebraler Abnormalitäten liegt bei gezielten MRT-Untersuchungen bei ca. 40 %.

Stoffwechseluntersuchungen

Stoffwechseluntersuchungen spielen bei der Diagnostik einer geistigen Behinderung eine besondere Rolle, da entsprechende Stoffwechseldefekte teilweise behandelbar sind und sie wichtige genetische Konsequenzen für die Familie haben. Aminosäurestoffwechselstörungen lassen sich durch Aminosäurechromatogramme im Serum und Urin diagnostizieren. Für die Hyperphenylalaninämien, die Homozystinurie, Histidinämie und die Ahornsirupkrankheit ist der Guthrie-Test als Screeningmethode geeignet. Die Galaktosämie ist durch erhöhte Galaktosespiegel im Serum und vermehrte Urinausscheidung zu sichern infolge einer Abbaustörung von Galaktose (Galaktose kann nicht phosphoryliert werden). Als Screeningmethode hat sich der »Beutler-Test« bewährt; er erlaubt die semiquantitative Aktivitätsbestimmung der Gal-1-P-Uridyltransferase.

Eine vermehrte Mukopolysaccharidausscheidung, eine positive Nitroprussidprobe im Urin sind hinweisend auf Mukopolysaccharidosen; bei der metachromatischen Leukodystrophie ist die Arylsulfatase A im Serum und Urin stark vermindert oder nicht nachweisbar. Die Screeningmethode für die kongenitale Hypothyreose ist der TSH-Immunoassay. Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum (>6 mg % bei Säuglingen, >8 mg % bei Kleinkindern) sind bei entsprechender klinischer Symptomatik neben dem Nachweis für den Enzymdefekt (HGPRT-Mangel) in Fibroblasten diagnostisch beweisend für ein Lesch-Nyhan-Syndrom.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer peroxisomalen Erkrankung, z. B. einer Kombination von Hepatopathie, Dysmorphie und Hornhauttrübung, von Nierenzysten und Nebennierenstörungen oder bei kombiniertem Auftreten von zerebellärer Ataxie, Neuropathie und Retinitis pigmentosa (Morbus Refsum), ist ein selektives Screening auf überlangkettige Fettsäuren (VLCFA) und Phytansäure (PA) in Serum bzw. in Fibroblasten und Amnionzellen indiziert.

Serologisch-immunologische Untersuchungen

Serologisch-immunologische Untersuchungen (Antikörpernachweis) dienen zur Diagnose pränataler Infektionen, die zu einer geistigen Behinderung führen, wie Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose, Lues, Aids. Wichtig ist die wiederholte Bestimmung der Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Hautbiopsien (Fibroblasten) und Blutzellen (Erythrozyten, Lymphozyten), Knochenmark, Leber und der peripheren Nerven (Schwann-Zellen), Perineurium oder Darmmukosa (glatte Muskulatur, Drüsenepithel) haben die morphologische Diagnose von Speicherkrankheiten erleichtert. Pathognomische Einschlusskörperchen, Vakuolisierungen und abnorme Granulierungen von Lympho- und Leukozyten geben diagnostische Hinweise bei lysosomalen Speicherkrankheiten. In Fibroblasten, Erythrozyten und Amnionzellkulturen lassen sich bei einem großen Teil der lysosomalen Speicherkrankheiten entsprechende Enzymdefekte nachweisen; häufig ist damit schon eine pränatale Diagnose möglich.

Vor einer Biopsie (Leber, Haut, Muskel, Nerv, Hirn) sollte sorgfältig überlegt werden, ob weitere z. B. histochemische Untersuchungen sinnvoll sind. Es muss dann rechtzeitig Kontakt mit den entsprechenden dazu spezialisierten Instituten aufgenommen werden, um das genaue Procedere der Gewebentnahme und -verarbeitung abzusprechen. Bei Verdacht auf eine neurale Speicherkrankheit vom zellständigen Typ (GM₁- und GM₂-Gangliosidose, Sphingomyelinose, Zerebrosidose) ist eine elektronenmikroskopische Untersuchung der Lymphozyten indiziert, wodurch eine Biopsie überflüssig werden kann. Eine Nervenbiopsie ist speziell indiziert bei Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie, Morbus Krabbe, infantile neuroaxonale Dystrophie, Morbus Refsum.

Eine Hautbiopsie kann Hinweise geben für das Vorliegen einer neuronalen Zeroidlipofuszinose, einer progressiven Myoklonusepilepsie (Lafora-Krankheit), einer neuroaxonalen Dystrophie oder Mucopolidose IV. Leberbiopsien sind indiziert bei peroxisomalen Erkrankungen und Glykogenosen.

Genetische Untersuchung

Die Genetik hat innerhalb der letzten 10 Jahre immense Fortschritte gemacht, insbesondere was komplexe psychische Krankheiten angeht. Bei allen Abwägungen über Sinn und Risiken genetischer Untersuchungen darf nicht vergessen werden, wie viel Leid von genetisch determinierten Störungen für die betroffenen Patienten aber auch ihre Angehörigen ausgeht. Genetik als ein wissenschaftliches Werkzeug versteht sich als Dienstleistung im diagnostischen Prozess (Warnke u. Grimm 2006). Damit geht es sowohl um die Erklärung bzw. Ursachenaufdeckung eines Syndroms beim Patienten selbst als auch um Aussagen über Erkrankungsrisiken von Nachkommen oder anderen Familienmitgliedern.

Ausgehend vom Konzept der Endophänotypen hat sich die genetische Entwicklungsepidemiologie entwickelt, die zu den genetischen Betrachtungen den alterskorrelierten Beginn psychischer Störungen, Krankheitsverläufe und Komorbiditäten mit ins Blickfeld rückt. Der Erfolg genetischer Studien und damit der Erkenntnisgewinn hängen aber auch von der Qualität der Phänotyp-Erfassung, also der Psychopathologie ab. Zunehmend geht es um die Aufdeckung komplex genetischer Verursachungen, Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen. In einigen wenigen Fällen ist neben der Änderung unserer ätiologischen Sichtweise auf bestimmte Störungen und Erkrankungen auch ein therapeutischer Nutzen, wie beim Morbus Gaucher Typ I herausgekommen.

Die geistige Behinderung ist der häufigste Anlass zur klinisch genetischen Untersuchung und Beratung. Die Trefferquote von Chromosomenanalysen liegt bei 3,7 %, die der genetischen Diagnostik des Fragilen-X-Syndroms zwischen 0,7 und 2,6 % und die beim subtelomeren Screening um 6,6 % (Van Karnebeek et al. 2005a). Das Wissen um syndromspezifische Disposition kann Eltern und Lehrern helfen, belastende Verhaltensweisen von Kindern besser zu verstehen und ihre Erwartungen und Anforderungen darauf abzustimmen (Sarimski 2006).

Um letztendlich die Gendiagnostik auf eine verpflichtende gesetzliche Grundlage zu heben und eventuellem Missbrauch vorzubeugen, verabschiedete die Bundesregierung ein entsprechendes Gesetz (Gendiagnostikgesetz) zum 01.02.2010. Verant-

wortlich für eine genetische Untersuchung ist der anordnende Arzt und nicht das Labor. Es ist im Gesetz sogar ein Arztvorbehalt verankert. Dieser Arzt muss auch den Patienten bzw. die Sorgeberechtigten/gesetzlichen Betreuer über Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft, Konsequenzen einschließlich Risiken aufklären und dies dokumentieren. Darüber hinaus hat er eine mindestens 10 Jahre währende Aufbewahrungspflicht. Der Patient bzw. die Sorgeberechtigten/gesetzliche Betreuer müssen schriftlich nicht nur in die Untersuchung, sondern auch in die Probenaufbewahrung bzw. Weitergabe der Untersuchungsergebnisse an Dritte einwilligen. Bei jeder prädiktiven Untersuchung ist aufgrund des Gesetzes eine zu dokumentierende genetische Beratung davor und danach erforderlich. Verboten sind im Gesetz vorgeburtliche Untersuchungen auf Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter auftreten können (Richter-Kuhlmann 2010).

Pränatale Diagnostik

Während der letzten 30 Jahre haben sich die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik, die Aufschluss über Stoffwechselerkrankungen, Chromosomenstörungen und Anatomie des Feten ermöglichen, stetig weiterentwickelt. Viele Eltern mit einem Kind, das an einer genetisch bedingten, schweren Erkrankung leidet, wählen eine solche Diagnostik, um die größtmögliche Sicherheit für ein weiteres gesundes Kind zu haben.

Es gibt unterschiedliche nichtinvasive und invasive Verfahren, die bei der pränatalen Diagnostik Verwendung finden. Die folgenden Ausführungen basieren auf den Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Stand: 28.02.2003, ► www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.3266).

Pränatale Diagnostik bei erhöhtem Risiko (z. B. nach dem Ergebnis der Untersuchung biochemischer Marker)

- Nichtinvasiv
 - Mikrobiologische Untersuchungen aus dem Blut der Schwangeren
 - Gezielte Sonografie
 - Röntgendiagnostik
 - Evtl. Magnetresonanztomografie
- Invasiv (► Tab. 27.2)
 - Chorionzotten-/Plazentabiopsie
 - Amniozentese
 - Chordozentese
 - Organbiopsie (z. B. Haut, Leber, Muskel)
 - Embryo-/Fetoskopie

Die Interphase-FISH-Diagnostik und/oder molekulargenetische Schnelltest zur Erkennung der häufigsten Aneuploidien dienen, jedoch – mit Ausnahmen – eine Karyotypisierung nicht ersetzen.

Die genaue Ermittlung eines Kausalzusammenhangs zwischen Eingriff und Abort ist im Einzelfall – auch durch morphologische Untersuchung des Abortmaterials – nur selten möglich,

jedoch unabhängig von der Entnahmetechnik (transzervikal und transabdominal) ca. 3 %.

Amniozentese Eine Amniozentese im 2. Trimenon ist mit einem Abortrisiko von 0,5–1,0 % behaftet. Wenn eine Frühamniozentese nach der SSW 11+0 durchgeführt und die aspirierte Fruchtwassermenge auf 10 ml begrenzt werden, ist das Risiko eines Aborts ca. 1 %. Eine Amniozentese vor der SSW 11+0 hat ein deutlich erhöhtes Abortrisiko und kann durch die diagnostisch gleichwertige Chorionzottenbiopsie ersetzt werden.

Chorionzottenbiopsie Das Abortrisiko durch Chorionzottenbiopsie ist an entsprechend ausgewiesenen Zentren nicht höher als das bei Amniozentese.

Chordozentese Das Risiko eines Aborts oder intrauterinen Fruchttodes bei der Chordozentese ist indikationsabhängig.

Fetoskopie Das Abortrisiko einer Fetoskopie bis zur 28. SSW in Zusammenhang mit einer Hautbiopsie beträgt 2–3 %.

Präimplantationsdiagnostik

Die In-vitro-Fertilisation erlaubt es, unter Einsatz hochempfindlicher molekulargenetischer Methoden an einzelnen, dem Embryo entnommenen Zellen eine genetische Diagnostik vorzunehmen (Präimplantationsdiagnostik). In anderen europäischen Ländern, z. B. Großbritannien, Belgien und den Niederlanden, ist die Präimplantationsdiagnostik ethisch und juristisch akzeptiert und wird praktiziert. In Deutschland regelt das Embryonenschutzgesetz den Umgang mit Embryonen. Ob danach eine Präimplantationsdiagnostik unter bestimmten Kautelen oder generell zulässig ist, wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Präkonzeptionelle Diagnostik

Unter präkonzeptioneller Diagnostik versteht man die Untersuchung des aus der Oogenese stammenden zweiten Polkörperchens noch vor Befruchtung der Eizelle. Diese Diagnostik befindet sich noch in einem experimentellen Stadium und kann routinemäßig noch nicht eingesetzt werden.

27.5.3 Psychologisch-psychometrische Untersuchung

Die Ziele der psychologisch-psychometrischen Diagnostik (mod. und erweitert nach Stahl u. Irblich 2005 und Sarimski u. Steinhäuser 2008) sind insbesondere die valide Klassifikation des Schweregrads der intellektuellen Behinderung bzw. des Ausmaßes der Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten sowie auch die Erfassung von individuellen Stärken. Aus den differenziellen Untersuchungsergebnissen lassen sich darüber hinaus unmittelbar Hinweise ableiten für

- den angemessenen und förderlichen Umgang im Alltag nach Maßgabe der vorliegenden Fähigkeiten, Potenziale und Möglichkeiten,
- die Einleitung spezifischer heilpädagogischer Übungs- und Förderprogramme (z. B. Sprache, Motorik, Wahrnehmung),

■ **Tab. 27.2** Gezielte invasive Maßnahmen der pränatalen Diagnostik

Anlass	Test	Entnahmetechnik
Erhöhtes Alter der Schwangeren	Chromosomenanalyse	Chorionzottenentnahme Früh-Amniozentese (SSW 12+0 bis 14+6) Standard-Amniozentese (ab SSW 15+0) (mit oder ohne Plazentapunktion) Alternativ: Nabelschnurpunktion (ab SSW 17+0)
Verdächtiger Ultraschallbefund oder auffälliges Ergebnis der Untersuchung biochemischer Marker	Chromosomenanalyse und weitergehende Laboruntersuchung	Amniozentese (mit oder ohne Plazentapunktion) Alternativ: Plazentapunktion Chorionzottenentnahme (ab SSW 10-0) (z. B. bei Nackenödem, Plexuszyste) Früh- oder Standard- Amniozentese und Plazentapunktion Alternativ: Nabelschnurpunktion
Risiko für eine molekulargenetisch erkennbare Störung	DNA-Analyse	Chorionzottenentnahme oder Plazentapunktion (mit oder ohne Amniozentese)
Risiko für eine biochemisch erkennbare Störung	Biochemische Analyse	Chorionzottenentnahme, Früh- oder Standard-Amniozentese und Plazentapunktion

- die angemessene Schulung und berufliche Eingliederung,
- den Verlauf der Entwicklung in unterschiedlichen Fähigkeitsbereichen.

Die Durchführung dieser differenzierten Diagnostiken ist erfahrenen Psychologen oder speziell ausgebildeten Heil- oder Sonderpädagogen vorbehalten.

Zur Basisdiagnostik gehören:

- Ausführliche Untersuchung der Intelligenz mit standardisierten sprachgebundenen Intelligenztests und sprachfreien Tests z. B.
 - Snijders-Oomen nichtverbaler Intelligenztest – SON-R (2½ – 7 Jahre)
 - Coloured Progressive Matrices – CPM (3;8–12;0 Jahre),
 - Grundintelligenztest – CFT 1 (5;3–9;5 Jahre) und CFT 20 (9–18 Jahre)
- eine Entwicklungsdiagnostik, wenn eine Intelligenztestung aufgrund der Beeinträchtigung und Kooperationsfähigkeit nicht möglich ist.

Die folgende Darstellung von Testverfahren (■ Tab. 27.3 und Tab. 27.4) ist eine Auswahl und spiegelt nicht das gesamte Spektrum existierender Tests wider. Da entsprechend der Definition der Entwicklungsstand als Referenzgröße dient, vor deren Hintergrund die Verhaltensauffälligkeiten erst als pathologisch eingestuft werden, kommt der Entwicklungs- und Intelligenzdiagnostik eine basale Bedeutung zu. Je jünger die zu testenden Kinder sind, desto schwieriger ist die Testdurchführung. Der Untersucher bedarf nicht nur großer Erfahrungen im Umgang mit dem Testmaterial, sondern auch mit Kindern dieser Altersstufen. Aufgrund höherer Interkorrelationen unterschiedlicher Entwicklungsbereiche gestaltet sich die Diagnostik umschriebener Entwicklungsstörungen besonders schwierig.

Ergänzt können die in den ■ Tab. 27.3 und Tab. 27.4 erwähnten standardisierten Tests durch folgende Instrumente, die mehr oder minder speziell und spezifisch Aspekte der Entwick-

lung, des Verhaltens und der Adaptabilität abbilden (► Übersicht).

Aspekte der Entwicklung, des Verhaltens und der Adaptabilität

- Arbeitsproben (z. B. Malen, Spielen, Alltagsfertigkeiten beim Essen, Anziehen usw., Kulturtechniken)
- Erfassung spezieller Funktionen (z. B. neuropsychologische Verfahren wie Tübinger Luria-Christensen Neuropsychologische Untersuchungsreihe für Kinder TÜKI – 5–16 Jahre, die Zürcher Neuromotorik – 5–18 Jahre, spezielle Untertests der Leistungsverfahren oder Skalen der Entwicklungsverfahren)
- Beurteilung adaptiver Kompetenzen mit dem Heidelberger Kompetenzinventar (HKI) für Schulkinder zwischen 7 und 16 Jahren
- Fragebogen zur Erfassung des Verhaltens und der gegenwärtigen sozialen Anpassungsfähigkeit z. B. Verhaltensfragebogen bei Entwicklungsstörungen (VFE), Vineland Social Maturity Scale, deutsche Kurzform; Vineland Adaptive Behavior Scales, Adaptive Behavior Scale, Nisonger Beurteilungsbogen für das Verhalten von behinderten Kindern (NCBRF), Aberrant Behavior Checklist (ABC), Verhaltensfragebogen für Kinder mit Entwicklungsstörungen (VFE), Psychiatric Assessment Schedule for Adults with a Developmental Disability (PAS-ADD deutsche Bearbeitung), Mood, Interest & Pleasure Questionnaire (MIPQ, deutsche Übersetzung)

Als Screeninginstrumente haben sich sowohl der VFE als auch der NCBRF bewährt. Mittels des VFE kann ein breites Spektrum an Auffälligkeiten im Verhalten und Befinden bei Kindern mit geistiger Behinderung in 5 Skalen mit insgesamt 96 Merkmalen beurteilt werden. Diese 5 Skalen sind mit disruptiv/antisozial,

■ **Tab. 27.3** Leistungs- und Entwicklungsdiagnostik im Vorschulalter. (Aus Häßler 2011)

Testname	Autor(en)	Inhalt	Alter	Dauer [min]
Bayley Scales	Bayley 1993	Erfassung des kognitiven und motorischen Entwicklungsstandes nebst Verhaltens- und Temperamentsauffälligkeiten	0–42 Monate	45–60
Griffith-Skalen	Brandt 1983	Entwicklung in Motorik, Persönlichkeit, Sozialverhalten, Hören, Sprache, Kognition	0–2 Jahre	20–45
Münchener Funktionelle Entwicklungstest (MFED)	Hellbrügge et al. 1994	Entwicklungsstand/-alter in Motorik, Sprache Sozialverhalten	0–3 Jahre	Ca. 50
Entwicklungsgitter	Kiphard 2000	Tabellarische Entwicklungsprüfung (Spätentwicklung) 6 Kategorien, nur zum Teil normiert	0–4 Jahre	60–90
Entwicklungstest für Kinder (ET 0; 6–6)	Petermann u. Stein 2000	7 Skalen Körpermotorik, Handmotorik, kognitive Entwicklung, Sprachentwicklung, soziale und emotionale Entwicklung	0; 6–6 Jahre	k. A.
Sprachentwicklungstest (SETK-2)	Grimm 2000	4 Untertests erfassen rezeptive und expressive Sprachleistungen	2 Jahre	25
Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)	Melchers u. Preuss 1994	16 Subtests zur Erfassung intellektueller Fähigkeiten und Fertigkeiten	2; 6–12; 5 Jahre	40–90
Wiener Entwicklungstest	Kastner-Koller et al. 1998	13 Subtests zur Motorik, Wahrnehmung, Gedächtnis, zu kognitiven, sprachlichen und sozialen Fähigkeiten	3–6 Jahre	Ca. 60
Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET)	Grimm und Schöler 1991	13 Subtests zur differenzierten Sprachentwicklungsdiagnostik	3–9 Jahre	40–80
Psycholinguistischer Entwicklungstest (PET)	Angermeier 1977	12 Subtests zur Erfassung sprachlicher Kommunikation und basaler kognitiver Funktionen	3–10 Jahre	60–90
Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter (HAWIVA)	Eggert 1975	Frühdiagnostik der Intelligenz Revision 2001	4–6; 6 Jahre	Ca. 45
Frostigs Entwicklungstest der visuellen Wahrnehmung (FEW)	Frostig 1979	5 Untertests zur Erfassung visueller Wahrnehmungsfunktionen	4–9 Jahre	30–40
Graphomotorische Testbatterie (GMT)	Rudolf 1986	7 Subtests zur graphomotorischen Entwicklung	4–7 Jahre	Ca. 45
Motoriktest (MOT 4–6)	Zimmer et al. 1987	18 Aufgaben zur Prüfung der fein- und grobmotorischen Entwicklung	4–6 Jahre	15–20
Fortlaufende visuelle Wiedererkennungsaufgabe	Kessler und Pietrzyk 2000	Form S8, Prüfung von Gedächtnisleistungen	6–9 Jahre	Ca. 15

Für die Quellenangaben (unter »Autoren«) der beschriebenen Testverfahren sei auf Häßler (2011) verwiesen.

■ **Tab. 27.4** Leistungs- und Intelligenzdiagnostik im Grundschulalter. (Aus Häßler 2011)

Coloured Progressive Matrices	Schmidtke et al. 1980	3 Subtests a 12 Items zur Ergänzung geometrischer Figuren und Muster (sprachunabhängig)	4; 9–11 Jahre	Abhängig von der Intelligenz
Tübinger Luria-Christensen Neuropsychologische Untersuchungsreihe für Kinder (TÜKI)	Deegener et al. 1997	9 Subtests zur Testung von Motorik, Wahrnehmung, Denkprozessen und Sprache	5–16 Jahre	Bis 120
Grundintelligenztest Skala 1 (CFT 1)	Weiß et al. 1997	5 Subtests zur Erfassung visueller Wahrnehmungsgeschwindigkeit und sprachfreier Denkkapazität	5–9 Jahre	Ca. 30
Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20)	Weiß 1997	2 Testteile mit je 4 Subtests zur Erfassung nicht sprachlicher Denkfähigkeit	Ab 9 Jahre	Ca. 45
Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK III)	Tewes et al. 2000	10 Subtests plus 3 Zusatztests zur Erfassung verbaler und manuell-visueller Intelligenzaspekte	6–17 Jahre	60–90
Adaptives Intelligenz Diagnostikum (AID)	Kubinger et al. 1991	11 Subtests plus 3 Zusatztests, Spektrum wie beim HAWIK III	6–16 Jahre	30–70

Für die Quellenangaben (unter »Autoren«) der beschriebenen Testverfahren sei auf Häßler (2011) verwiesen.

selbst absorbiert, Kommunikationsstörung, Angst und soziale Beziehungsstörung bezeichnet. Das Verfahren ist nicht nur valide und reliabel, sondern es liegen auch deutsche Normen, separat für leicht, mittelgradig und schwer behinderte Kinder und Jugendliche im Alter von 4–17 Jahren vor (Steinhausen u. Winkler Metzke 2005).

Der NCBRF erfasst sowohl positives Sozialverhalten auf 2 Skalen wie ruhig, kooperativ und sozial angepasst als auch problematisches Verhalten auf 6 Skalen wie oppositionell-aggressiv, sozial unsicher, hyperaktiv, zwanghaft, selbstverletzend und reizempfindlich. Deutsche Vergleichswerte liegen durch eine Untersuchung an 246 Kindern mit geistiger Behinderung durch Sarimski (2004) vor.

Beide Beurteilungsbogen, die durch die Eltern oder auch andere Bezugspersonen ausgefüllt werden können, sind im KIDS 2 – Geistige Behinderung und schwere Entwicklungsstörung (Sarimski u. Steinhausen 2007) enthalten.

- Erfassung aggressiven Verhaltens, z. B. mit Modified Overt Aggression Scale (MOAS) in deutscher Übersetzung, Frankfurter Aggressionsfragebogen (FAF), Disability Assessment Schedule (DAS) in deutscher Übersetzung, Behavior Problem Inventory-BPI-01 in deutscher Übersetzung
- Erfassung von Hilfe- und Beratungsbedürfnissen sowie des Bewältigungsverhaltens von Eltern, soziale Orientierungen von Eltern behinderter Kinder (SOEBEK), Fragebogen zu Bedürfnissen von Eltern behinderter Kinder (BEK). Während für den BEK keine normorientierte Auswertung vorgesehen ist, liegen für den SOEBEK deutsche Normen vor
- Verhaltensbeobachtung – freie Verhaltensbeobachtung mit dem Ziel der Sammlung erster Informationen über unterschiedliche Kontexte hinweg; systematische Verhaltensbeobachtung mit speziellen Techniken wie schriftliche Aufzeichnung oder Videoaufnahme
- Experimentelle Funktionale Analyse (EFA) – systematische Variation von Testbedingungen, die die dem Verhalten zugrunde liegenden bzw. aufrecht erhaltenden Faktoren überprüfen (zeitaufwendig und im Ergebnis abhängig von den agierenden/anwesenden Personen) (Hastings u. Noone 2005).

In einem weiteren Untersuchungsgang geht es im Rahmen einer multimodalen, multidimensionalen und multiprofessionellen Diagnostik um die Erfassung biologischer und psychosozialer Risiken als mögliche Ursache für komorbide und koinzidente psychische Störungen. Der diagnostische Prozess unterscheidet sich nur marginal von dem bei nicht geistig Behinderten. Er sollte aber erfahrenen Psychologen vorbehalten bleiben.

27.6 Häufigkeit von psychischen und somatischen Störungen und Verhaltensproblemen

Menschen mit einer geistigen Behinderung besitzen eine erhöhte Vulnerabilität, sowohl somatisch als auch psychisch zu erkranken. Die medizinische Komorbidität und die Prävalenzraten für psychische Störungen sind mindestens 3- bis 4-mal so hoch wie

in der allgemeinen Bevölkerung. Nosologisch überwiegen bei den psychischen Störungen Erwachsener mit Intelligenzminderung affektive Störungen (31 %), histrionische, dissoziative und somatoforme Störungen (31 %) vor schizophrenen Erkrankungen mit 24 % (Martorell et al. 2009). Ein großes Problem in der Vergleichbarkeit bezüglicher Studien ist die unscharfe Abgrenzung von Verhaltensmerkmalen, Symptomen, Verhaltensauffälligkeiten und Diagnosen. Der Schweregrad einer Intelligenzminderung sowie begleitende somatische Störungen haben aber unzweifelhaft Auswirkungen auf die Ausprägung einer Psychopathologie und damit auf die Prävalenz psychischer Störungen. So liegt z. B. die Prävalenz von Epilepsien in der Allgemeinbevölkerung bei 0,5–1 %, während sie bei Menschen mit Intelligenzminderung zwischen 14,1 und 32 % schwankt, wobei in der komorbiden Gruppe doppelt so häufig psychiatrische Störungen vorkommen (Huber 2005). Die Prävalenzen koinzidenter Hör- oder Sehstörungen liegen ebenfalls zwischen 10 und 15 %.

Unabhängig von einer komorbiden Epilepsie treten bei Menschen mit geistiger Behinderung, Verhaltensstörungen, insbesondere auto- und fremdaggressives Verhalten, wie auch immer verursacht, häufiger auf als bei nicht geistig Behinderten. Die Prävalenz für fremdaggressives Verhalten liegt zwischen 20 und 60 % und für speziell selbstverletzendes Verhalten (SVV) bei 10–25 % aller geistig Behinderten (Ballinger et al. 1991; Baumeister et al. 1993; Deb et al. 2001). Man kann davon ausgehen, dass sich SVV bereits im Kindesalter entwickelt. In einer Studie von Kurtz et al. (2003) trat SVV durchschnittlich erstmals im 2. Lebensjahr auf, während in der Untersuchung von Berkson et al. (2001) ca. 5 % der insgesamt 457 Kinder dieses autoaggressive Verhalten bereits zwischen dem 3. Lebensmonat und 4. Lebensjahr zeigten. Zum SVV zählen das Schlagen an den Kopf, auf den Körper, das Sichbeißen, das Kratzen bis hin zum Aufkratzen der Haut und das Sichkneifen.

Beim Auftreten charakteristischer Verhaltensmerkmale sollte nicht nur an die in Tab. 27.5 aufgeführten genetischen Syndrome gedacht, sondern unter Beachtung aller Pro- und Contra-Argumente auch eine genetische Diagnostik unter Berücksichtigung der Auflagen des neuen Gendiagnostikgesetzes veranlasst werden.

27.7 Interventionen (AACAP 1999, Hennis et al. 2009)

Da geistige Behinderung keine Krankheit ist, zielen therapeutische Interventionen auf komorbide psychische Störungen, assoziierte Verhaltensauffälligkeiten und Funktionsbeeinträchtigungen und dienen somit in erster Linie der Verbesserung der sozialen Anpassung und damit Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Die Zielgruppe von psychiatrisch behandlungsbedürftigen Menschen mit einer geistigen Behinderung bedarf trotz aller Heterogenität einer speziellen psychiatrischen Versorgung, wobei »Challenging Behaviour« die größte Herausforderung darstellt (Gaese 2006). »Challenging Behaviour« ist ein kulturell unangemessenes Verhalten von einer Intensität, Häufigkeit und Dauer, dass die psychische Sicherheit der Personen oder anderer ernsthaft gefährdet ist, oder Verhalten, das gravierend die Nut-

■ **Tab. 27.5** Übersicht über häufige Chromosomenaberrationen und die dazugehörigen Verhaltensphänotypen. (Nach McElwee u. Bernard 2002; Moss et al. 2009)

Syndrom	Genetische Marker	Häufigkeit	Intelligenzminderung	Verhaltensphänotyp
Trisomie 21	Freie Trisomie 21, Translokation und Mosaik	1:700–1000	Leicht	Häufig keine Psychopathologie, Defizit im verbalen Kurzzeitgedächtnis, im Alter häufig Demenz
Angelman	Chr 15, q11-13	1:12–25.000	Schwer bis schwerst	Puppenartige Bewegungen, eine heitere bis fröhliche Grundstimmung mit häufig situationsinadäquatem Lachen, Epilepsie
Prader-Willi	Chr 15, q11-13	1:10–50.000	Leicht bis mittelgradig	Ab dem 3. Lebensjahr Fressattacken, aggressive Nahrungssuche, zwanghaftes Verhalten, SVV
Cornelia de Lange	Chr 5, p13, Chr X, p11.2, Chr 10	1:10–50.000	Leicht bis schwerst	Stereotypes Verhalten, Situationsverharren, Beißen
Cri du Chat	Chr 5, p15	1:50.000	Mittelgradig bis schwer	Schaukeln des Körpers, Echolalie, SVV
Fragiles X	Chr X, q27.3	1:4000 m 1:8000 w	Leicht bis mittelgradig	ADHS, mangelnde Impulskontrolle, SVV, Probleme in Informationsverarbeitung, autistische Züge, Perseverationen, bei Mädchen eher Depression, Epilepsie
Lowe	Chr X, q25-26	1:200.000	Keine bis schwerst	Repetitive Handbewegungen, Manirismen, Rituale
Smith-Magensis	Chr 17, p11.2	1:250.00	Mittelgradig bis schwerst	Objekte zum Mund führen, eingeschränkte Interessen, Perseverationen, in die Hand beißen, Schlafstörungen
Turner	Chr X nur einmal	1:2500 nur weiblich	Keine bis leicht Diskrepanz zwischen Verbal- und Handlungs-IQ	Antriebslosigkeit, Aufmerksamkeitsprobleme, Dyskalkulie, Probleme mit visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis
Velo-cardial-facial	Chr 22, p11	1:4500	Leicht bis schwer	Bipolare Störungen und Psychosen

zung von Einrichtungen der Gemeinschaft begrenzt oder dazu führt, dass der Zugang zu diesen verweigert wird (Emerson u. Bromley 1995).

27.7.1 Auswahl des Interventionssettings

Behandlungen von Jugendlichen und Erwachsenen mit Intelligenzminderung sollten, wenn immer möglich, im vertrauten Lebensumfeld durchgeführt werden. Insbesondere Behandlungen, die auf den Aufbau und die Erweiterung von Funktionen und Fertigkeiten abzielen, sind daher in der Regel ambulant unter Einschluss gezielter Anleitungen für Eltern sowie Pflege-, Erziehungs- und Betreuungspersonal durchzuführen. Als besonders effektiv haben sich aufsuchende Hilfen erwiesen, die sowohl in der Häuslichkeit als auch in Institutionen wirksam werden. Mit zunehmendem Schweregrad werden Jugendliche und Erwachsene mit Intelligenzminderung ganz oder teilweise in spezialisierten Einrichtungen oder spezialisierten integrierten Einheiten betreut und beschult. Stationäre oder teilstationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Interventionen können indiziert sein, wenn ambulante Maßnahmen nicht ausreichend erfolgreich sind, z. B. infolge mangelnder Ressourcen in der Familie oder in der betreuenden Einrichtung bei besonders ausgeprägten komorbiden Störungen. Therapeutische Zugangswege ergeben sich auf verschiedenen Ebenen. Sowohl auf den Kontext gerichtete systemische Interventionen als auch Individuum zentrierte verbale und nonverbale Therapieansätze (körperorientierte Verfah-

ren, Spiel- und Kreativtherapie, Musiktherapie) haben sich bewährt. Sie bedürfen jedoch der Anpassung an die kommunikativen Ressourcen der Patienten. Häufig sind höher frequente Therapien erforderlich. Gefordert sind multimodale Ansätze (nötigenfalls unterstützt durch psychopharmakologische Interventionen) und eine enge Vernetzung der psychosozialen Helfersysteme.

- **Jeder Behandlung sollte eine sorgfältige Information und Aufklärung über die Art der Behinderung, ihre speziellen Auswirkungen auf das Erlernen sozial adaptiver Fertigkeiten und auf die Bewältigung von Anforderungen des täglichen Lebens (z. B. im Kontakt mit anderen Menschen) sowie auf die Verarbeitung und Bewältigung von Gefühlszuständen (z. B. Angst, Freude, Traurigkeit) vorausgehen.**

27.7.2 Psychoedukation

Jeder Mensch mit einer geistigen Behinderung hat ein Recht auf Informationen zu seinen individuellen Ressourcen, bestehenden Verhaltensauffälligkeiten, komorbiden psychischen Störungen und verschiedenen Behandlungsalternativen. Insbesondere bei Menschen mit geistiger Behinderung erweitert sich diese Informationspflicht auf die Eltern/Sorgeberechtigten bzw. gesetzlich bestimmten Betreuer. Mit entsprechender Einwilligung sollten Bezugspersonen aus dem Lebensumfeld einbezogen werden.

27.7.3 Sonder- und Heilpädagogik

Förderung basiert sowohl auf pädagogischen Konzepten, als auch auf Anteilen, die in der Förderpflege realisiert werden. Individuelle Förderung heißt, das Kind, den Jugendlichen ganzheitlich zu betrachten.

In der Heilpädagogik gilt es abzuwägen, welche Mittel am effektivsten zum Neulernen bei der individuellen Bedürfnislage des Betroffenen sind, ohne ihn zu überfordern. Bei schwer und schwerst geistig Behinderten stehen die Förderpflege und die körperzentrierte Erweiterung der individuellen kommunikativen Möglichkeiten im Vordergrund.

Ansätze basaler Pädagogik (Theunissen u. Plauthe 1995)

- Basale Stimulation der Sinnesempfindungen und der Motorik, Entfaltung der Wahrnehmungsmöglichkeiten und der sinnlichen Erkenntnis (Körpererfahrung)
- Basale Kommunikation und körperzentrierte Interaktion durch intensive Zuwendung, Körperkontakt, nonverbale Kommunikation, Sprache, Selbst- und Sozialerfahrung, emotionale Fundierung, Beziehungsgestaltung

Mit einer frühen Förderung beugt man dem Einschleifen inadäquater Verhaltensmuster vor, vermittelt positive Lernerfahrungen und gibt sowohl den Eltern als auch dem betroffenen Kind das Gefühl einer kompetenten Unterstützung. Lernziele, die den individuellen Voraussetzungen des Behinderten und den Sozialisationsbedingungen in seiner Familie bzw. seinem Umfeld Rechnung tragen, sollten sich auf alle Lernfelder, wie Häuslichkeit – Familie, Institution, Schule, Fördereinrichtung, Freizeit und Spiel erstrecken, um Handlungs- und Alltagsbezogenheit zu garantieren. Zahlreiche Lernprogramme beziehen sich auf Selbsthilfefertigkeiten, Essverhalten, Konzentration, einfache und komplexe soziale Fähigkeiten, Sprache, Sexualität etc.

27.7.4 Psychotherapeutische Interventionen

Grundsätzlich gilt, dass es keine besondere Therapie für Menschen mit geistiger Behinderung gibt und die Ziele analog zu denen in der Therapie nicht behinderter Menschen sind. Dennoch müssen die Therapien auf die individuellen Fähigkeiten und Bedürfnisse zugeschnitten werden, wobei die Interaktionspartner/Bezugspersonen einzubeziehen sind. Bewährt haben sich systemische Sichtweisen und individualisierte Kombinationen verschiedener psychotherapeutischer und supportiver Techniken, die die Problembewältigungsperspektive, die Beziehungsperspektive und die Klärungsperspektive berücksichtigen und integrieren. Da insbesondere schwergradig behinderte Menschen in ihrer verbalen Kommunikation eingeschränkt sind, keine Vorstellung innerpsychischer Vorgänge haben und nur über eine eingeschränkte Informationsverarbeitungsleistung verfügen, gehören zu den therapeutischen Grundregeln: Geduld, Vertrauen, Distanz, eine haltende und stützende Atmosphäre, Arbei-

ten mit der Dynamik von Sein und Handeln, Integration sprachlicher Anteile und nicht zuletzt die Planung (Häßler et al. 2005).

Training lebenspraktischer Fertigkeiten

Ziele für Trainingsmaßnahmen können z. B. angemessenes Toilettenverhalten, Körperpflegeverhalten, selbstständiges An- und Auskleiden, Essverhalten, soziale Fertigkeiten, praktische Problemlösefertigkeiten, Ausdauer und Konzentration und anderes mehr sein. Die Ziele sollten im Hinblick auf ihre jeweilige Bedeutung für die Gesamtsituation des Patienten (d. h. das Ausmaß seiner Abhängigkeit von anderen Menschen bzw. seine Möglichkeiten zu selbstbestimmtem Handeln, Bewegungsfreiheit, Eigenständigkeit) hierarchisiert werden.

Im Bereich des Aufbaus und der Erweiterung von Funktionen und Fertigkeiten werden die folgenden Methoden angewendet:

- Methoden der Verhaltensmodifikation (operante Konditionierung, sukzessive Approximation, Generalisationslernen),
- Methoden des Eltern- und Mediatorentrainings.

Diese Behandlungen basieren immer auf sorgfältigen Analysen des individuell vorhandenen Funktions- und Fertigkeitenniveaus sowie auf einer Operationalisierung von zielorientierten Teillernschritten. Das gezielte Training lebenspraktischer Fertigkeiten soll die Kompetenz zu eigenständiger Lebensbewältigung anheben und dient auch der Prävention von sekundären Verhaltens- und Emotionsstörungen (Hospitalismus). Für die Zielgruppe geistig behinderter Kinder und Jugendlicher existieren nur wenige Gruppenprogramme wie das »Social Skills Training for Adolescents with General Moderate Learning Difficulties« oder das nicht standardisierte Trainingsprogramm TEACCH (»Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children«), das ursprünglich als pädagogisch-therapeutischer Ansatz für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit autistischen Störungen entwickelt wurde. Mittels TEACCH soll das gesamte Lern- und Lebensumfeld an den individuellen Hilfebedarf des Kindes angepasst werden. Eine deutschsprachige Übersicht findet sich bei Häußler (2005). Dagegen gibt es ausgefeilte und praxisorientierte Therapieprogramme für Problemverhalten lern- und leicht geistig behinderter Kinder (Meir-Korell 2003, Noterdaeme 2006).

Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie dient der Reduktion von Verhaltensauffälligkeiten, der besseren sozialen Adaptation durch Impulskontrolle (Stimuluskontrolle, Reizreaktionsverhinderung), der Modifikation sekundärer Störungen, der Rückfallprävention und dem Ziel, die Handlungskompetenz und damit die soziale Teilhabe zu stärken. Bevor mit der Therapie begonnen wird bzw. begonnen werden kann, bedarf es einer auf fundierter Beobachtung fußenden funktionellen Verhaltensanalyse, da nicht jedes »Problemverhalten« dysfunktional ist und die Ursachen variieren können.

Einfache Techniken der positiven Verstärkung stehen im Vordergrund des Trainings lebenspraktischer und sozialkommunikativer Fertigkeiten, wie An- und Ausziehen, Essen und

Trinken, Körperhygiene, Ausscheidungsfunktionen, Aufräumen, Telefonieren, Erkennen der Uhrzeit, Einkaufen, Umgang mit Geld, Orientierung im Straßenverkehr etc. Dazu dienen folgende verhaltenstherapeutische Inventare (► Übersicht).

Verhaltenstherapeutische Inventare zur positiven Verstärkung

- Formung von Verhalten (»shaping«)
Da komplexe Handlungsweisen von schwer geistig Behinderten nicht ausgeübt werden können, müssen diese in Einzelschritte zerlegt und dementsprechend separat verstärkt werden
- Sukzessive werden Verstärkungen von erlernten Einzelschritten weggelassen und kommen nur noch bei erlernter Folge von aufeinander bezogenen Verhaltensschritten zum Einsatz (»chaining«).
- Führen beim Ausführen angestrebter Reaktionen (»prompting«)
Hierbei wird die eigenständige Wiederholung der gewünschten Reaktion verstärkt, nachdem der primär verstärkte Führungsvorgang das Reaktionsmuster gebahnt hat
- Ähnlich dem »prompting« ist das Lernen am Modell aufgebaut. Da schwer geistig Behinderte beim Imitieren Probleme haben, kommt es in erster Linie auf die Beziehung und Nähe zur »Modellperson« und dann auf die Intensität bzw. Frequenz des Nachahmens an.
- Häufig treten gelernte (konditionierte) Verhaltensmuster nur unter den Bedingungen auf, unter denen sie verstärkt wurden. Die gelernten Verhaltensweisen müssen schrittweise auf andere Situationen ausgedehnt, d. h. generalisiert werden
- Als höhere Stufe des Trainings ist das Unterscheidungslernen einzuschätzen, da es hier bereits um die Differenzierungsfähigkeit geht, ob und wann ein gelerntes Verhalten sinnvoll bzw. erwünscht ist

Positive Verstärker Materielle Verstärker, wie Geschenke, Geld und Süßigkeiten werden sukzessive durch soziale Verstärker (Zuwendung und Lob) ersetzt. Grundprinzip sollte sein, dass die Verstärkung unmittelbar im Anschluss an die erwünschte bzw. gelernte Handlung erfolgt und die verstärkende Person empathisch reagiert. Da eine unmittelbare Verabreichung bzw. Realisierung von Verstärkern nicht immer möglich ist, können Ersatzverstärker, sog. Tokens eingesetzt werden. Eine überschaubare und konsequente Ersatzverstärkung nach einem vorher festgelegten Plan schafft die Voraussetzungen für die notwendige Effizienz. Letztendlich läuft das Sammeln von Tokens auch auf eine materielle oder soziale Verstärkung hinaus. Ein ohne Anteilnahme ablaufender automatisierter Verstärkungsvorgang verliert jedoch seine Wirkung und kann zu einem Rückfall in bereits ausgeschliffene bzw. abgelegte Verhaltensweisen führen.

Als mehr psychotherapeutisch ist das Verlernen bzw. Umlernen von Problemverhalten anzusehen, das einem Neuler-

nen häufig im Wege steht und sowohl die individuelle Lebensqualität als auch das Zusammenleben gravierend beeinträchtigt.

Negative Verstärker Hierbei kommen neben o. g. verhaltenstherapeutischen Techniken auch aversive Verfahren zur Anwendung. Diese lassen sich in rein negative Verstärker (Strafe, elektrische Schmerzreize, aversive Gerüche etc.) und das Abbrechen bzw. Ausbleiben von positiven Verstärkern unterteilen.

Auch sog. **Korrekturverfahren** (»over-correction«) lassen sich den negativen Verstärkern zurechnen, wenn unangenehme Wiederherstellungshandlungen (Auswaschen verschmutzter Unterwäsche bei Enuresis oder Enkopresis, Aufwischen und Saubermachen bei selbst induziertem Erbrechen) zur Verminderung der störenden Verhaltensmuster eingesetzt werden.

Als dritte Kategorie der negativen Verstärker fungieren **Ausschlussverfahren** (»time out«), zu denen auch Sichtblockaden gehören. Das Verbringen in einen Time-out-Raum sollte indiziert sein, gut dokumentiert werden und bedarf bei längerer bzw. regelmäßiger Anwendung der gerichtlichen Genehmigung. Während des Aufenthaltes ist eine regelmäßige Sichtkontrolle sicher zu stellen.

Korrektur- und Ausschlussverfahren haben in jüngster Zeit hochaversive Techniken weitestgehend ersetzt (Kahng et al. 2002). Eine Kombination mit nicht aversiven Verfahren und positiver Verstärkung ist einer alleinigen Bestrafung vorzuziehen.

► **Strafen sollten, wenn sie unvermeidbar sind, nur unter klarer Indikation, strenger Kontrolle, in unmittelbarem Zusammenhang mit störenden Verhaltenssequenzen, konsequent und unter der Garantie einer sich daraus ergebenden Lernmöglichkeit angewandt werden. Strafen dürfen auf gar keinen Fall unzureichende personelle, räumliche und materielle Bedingungen kompensieren.**

Um eine klare Indikationsstellung zu gewährleisten, muss das Pflege- und Erziehungspersonal nicht nur geschult sein und werden, sondern auch supervidiert werden, was leider noch zu den Ausnahmen in Betreuungseinrichtungen zählt.

Bewährte verhaltenstherapeutische Techniken bzw. Verfahren

- Stimuluskontrolle
- Reaktionsverhinderung
- Differenzielle Verstärkung alternativen Verhaltens durch das »Picture Exchange Communication System« (PECS) (Frost u. Bondy 2002)
- Umlenkung unakzeptablen Verhaltens in tolerierbare alternative Verhaltensweisen und körperliche Aktivierung

Spezielle Verfahren sind das von Benson 1990 entwickelte »anger management training«, mit dessen Hilfe die Patienten die Kont-

rolle über aggressive Gefühle und Handlungen erlernen, die rational-emotive Therapie (RET; Schneider 1989), die entwicklungs-dynamisch orientierte Beziehungstherapie nach Dosen (1997) und das kognitive Diskriminationstraining nach Süß-Burghart (1997).

Kreativtherapie

Einen hohen Stellenwert bei nicht kommunikationsfähigen Patienten besitzt die Kreativtherapie. Sie umfasst Kunst, Drama, Theater, Spiel, Musik und Tanz. Ziele kreativtherapeutischer Interventionen sind Schaffung einer nonverbalen Kommunikations- und Ausdrucksplattform, Bewusstmachung eigenen Handelns und eigener Fähigkeiten, Selbstbestätigung und Erreichen von Anerkennung durch nonverbale Handlungen, Entwicklung einer ästhetischen Erlebnisfähigkeit, kognitive Umstrukturierung des Erlebten, Verhaltensänderung, Förderung von »Empowerment« und nicht zuletzt Verdeutlichung und Evaluierung von Veränderungsprozessen. Insbesondere handlungsorientierte Ansätze haben sich bewährt.

27.7.5 Ergotherapie

Ergotherapie (Scheepers et al. 2006) begleitet, unterstützt und befähigt Menschen, die in ihren alltäglichen Fähigkeiten eingeschränkt sind oder von Einschränkung bedroht sind. Das Ziel von Ergotherapie ist nach Auffassung des Deutschen Ergotherapieverbandes das Erreichen bedeutungsvoller Betätigungen in den Bereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit. Daraus lässt sich die Devise ableiten: »Über Sinneserfahrung im Handeln Lebenserfahrungen und Handlungskompetenz gewinnen«. International stehen die Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden sowie das Erreichen eines Maximums an Unabhängigkeit und Lebensqualität im Vordergrund von »occupational therapy«. Bei der ergotherapeutischen Arbeit mit geistig Behinderten muss vor Beginn der Therapie genau überprüft werden, welche Lebensgestaltungsmöglichkeiten und individuelle Perspektiven der Betroffene hat. In diesem Bereich beinhaltet die Ergotherapie die Vermittlung verschiedener Erfahrungen, die der geistig behinderte Mensch zur weiteren Entwicklung seiner Persönlichkeit braucht, die er sich aber nicht eigenständig aneignen kann. Ein weiteres Ziel ist die weitest mögliche Einbeziehung der zu Behandelnden, die darüber hinaus noch selbstbestimmt über die Mittel und Methoden entscheiden sollten.

Durchgeführt wird die Ergotherapie in den verschiedensten Einrichtungen für geistig Behinderte wie Integrationskindertagesstätten, Sonderschulen, Behindertenwerkstätten, Wohn- und Freizeiteinrichtungen und Tagesförderstätten. Etabliert hat sich die Ergotherapie sowohl im stationären als auch ambulanten Sektor, erfolgreich auch im aufsuchenden Setting.

Um die eingeschränkten Funktionen und Fähigkeiten wiederherzustellen, greift die Ergotherapie auf eine Vielzahl an Behandlungsansätzen zurück:

Ergotherapeutische Behandlungsgrundsätze

- »Basale Stimulation«, d. h. die Anregung von Sinneswahrnehmungen bei wahrnehmungsbeeinträchtigten Menschen (bei geistig behinderten Kindern durch Er-tasten einfacher und komplexer Alltagsformen, das »Gatschen« mit Ton, Integration optischer und akustischer Reize)
- Wahrnehmungsbehandlung nach Avres, Frostig oder Affolter (auch im Sinne der Händeführung, um die Umwelt wahrzunehmen)
- Behandlung von Körperschemastörungen (gestörte Wahrnehmung des eigenen Körpers)
- Physiotherapeutisches Training nach Bobath zum Abbau »falscher« Bewegungsmuster
- Koordinationstraining, Übungen zur Grob- und Feinmotorik (durch Bearbeiten unterschiedlichster Materialien wie Papier, Holz, Metall, Stein, Ton, Gips etc. mittels Schneiden, Sägen, Bohren, Meißeln, Formen, Gießen usw.). Dieses Training dient oft gleichzeitig der Konzentration, der Anstrengungsbereitschaft, Motivationsförderung und der Ausdauer
- Psychosoziale Verfahren
- Training der Arbeitsfähigkeit
- Training im lebenspraktischen Bereich (d. h. im Alltag, ideal naturalistisch im Lebensumfeld)

27.7.6 Psychodynamische oder psychoanalytische Therapien

Bisher liegen nur geringe Erfahrungen mit psychoanalytischen Ansätzen, wie der psychoanalytisch-interaktionellen Psychotherapie zur Behandlung von Frühstörungen bei geistig Behinderten vor (Heigl-Evers et al. 1993). Auch wenn sich die klassische Psychoanalyse nicht für Menschen mit geistiger Behinderung zuständig erklärte, gab es immer wieder Ansätze, das Phänomen der geistigen Behinderung an sich oder auch die begleitenden psychischen Auffälligkeiten zu beschreiben und zu erläutern (Niedecken 1999). Die psychoanalytische Entwicklungspsychologie, die Objektbeziehungstheorie und die Ich-Psychologie ermöglichten (präödi-pal) die Beschreibung persistierender Störungen der frühen Entwicklung als Ursache psychopathologischer Auffälligkeiten bei Menschen mit geistiger Behinderung. Eine Einführung in Frühstörungen und die psychoanalytisch interaktionellen Therapiemethoden findet sich bei Gaedt (2005). Die Effektivität ist nicht gut untersucht, sodass psychodynamische und psychoanalytische Behandlungen über Einzelfälle hinaus nicht empfohlen werden können.

27.7.7 Familieninterventionen und Zusammenarbeit mit den Angehörigen

Als »Mitbetroffene« bedürfen Eltern und Angehörige der Hilfe zur Selbsthilfe, um langfristig als Quelle sozialer Unterstützung

zur Verfügung zu stehen. Über eine umfassende medizinische, soziale, prognostische und rechtliche Aufklärung hinaus, geht es auch um die Überwindung der oftmals eingetretenen eigenen Isolierung, der Hilfe beim Umgang mit den eigenen Belastungen, der Veränderung eingeschliffener verzerrter innerfamiliärer Kommunikations- und Interaktionsmuster, der Stärkung als »Kotherapeuten« und der Vorbereitung auf oft notwendige Wechsel der Betreuungsform für das behinderte junge oder auch schon ältere Kind (Ablösung). Beratungsdienste, mehr oder weniger angeleitete Gesprächskreise von Eltern, Eltern-Kind-Gruppen, gemischte integrative Gruppen (Angehörigenselbsthilfegruppen) und aufsuchende Familien entlastende Dienste stehen zur Verfügung.

27.7.8 Pharmakologische Behandlung

Die Pharmakotherapie (nach Häßler u. Reis 2011) sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psycho- und soziotherapeutischer sowie pädagogischer Maßnahmen in Abhängigkeit von einer differenziellen Indikation eingebettet sein. Mit zwei Einschränkungen gelten für Menschen mit geistiger Behinderung die gleichen Behandlungskriterien wie für nicht intelligenzgeminderte Personen- mit einer geringeren Dosis beginnen und langsamer auftitrieren (»start low« – »go slow«).

Besteht unter Einbeziehung und Abwägung aller o. g. Aspekte eine Indikation zur Psychopharmakotherapie, so ist nach angemessener und dokumentierter Aufklärung bei Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen eine rechtsverbindliche Zustimmung einzuholen oder bei Einwilligungsunfähigkeit die des gesetzlichen Vertreters bzw. Betreuers. In Hinblick auf die §§ 1904 und 1906 BGB kommt der Entscheidung, ob es sich um eine Heilbehandlung oder eine »freiheitsentziehende Maßnahme« durch den Einsatz von Medikamenten handelt, eine juristische Bedeutung zu. Bei einer Heilbehandlung, soweit sie nicht mit einer extremen Gefährdung des Betroffenen einhergeht, wovon bei zugelassenen Medikamenten, insbesondere Neuroleptika, a priori nicht ausgegangen werden muss, reicht die Zustimmung des Personensorgeberechtigten bzw. Betreuers. Im Falle »freiheitsentziehender Maßnahmen« bedarf es der Zustimmung des Vormundschaftsgerichtes bzw. Familiengerichtes.

Neuroleptika bei geistig behinderten Kindern und Jugendlichen

Berücksichtigt werden an dieser Stelle nur Studien (speziell auch Jugendalter), die die Wirksamkeit und Sicherheit von klassischen und atypischen Neuroleptika bei externalisierenden Störungen (»challenging behavior«) untersucht haben. Vor Beginn einer Therapie mit Neuroleptika sind körperliche und psychiatrische Untersuchungen, eine Leber- und Nierenfunktionsprüfung, Differenzialblutbild und EKG sowie EEG optional aufgrund der Absenkung der Krampfschwelle erforderlich.

Zuclopenthixol

Zuclopenthixol ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen. Die Tageshöchstdosis in der Indikation Schizophrenie liegt bei

75 mg. Bezüglich der Anwendung bei intelligenzgeminderten Kindern und Jugendlichen gibt es neben Einzelberichten zwei offene Studien über 12 Wochen, die neben einem guten Effekt auf die Zielsymptome Hyperaktivität, Aggressivität und Impulsivität vor allem die Sicherheit (geringe Nebenwirkungsrate) von Zuclopenthixol belegen (Heinze 1967; Spivak et al. 2001).

Aufgrund eigener Erfahrungen liegt die effektivste Tagesdosis zwischen 6 und 16 mg. Die individuelle Enddosis sollte über Titrierungsschritte von 2 mg/Tag innerhalb von 14 Tagen erreicht werden. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Prolaktinspiegelerhöhung und/oder extrapyramidal motorische Symptome (EPMS) sind bei diesen Dosierungen nicht beobachtet worden und auch nicht zu erwarten.

Risperidon

In einer Vielzahl von randomisierten, kontrollierten Studien erwies sich Risperidon (Risperdal) bei Kindern und Jugendlichen als effektiv in der Kontrolle von Hyperaktivität, Irritabilität, Impulsivität, fremd- und autoaggressivem Verhalten sowie Stereotypen (Findling et al. 2000; Buitelaar et al. 2001; Aman et al. 2002; Snyder et al. 2002). Die Nebenwirkungen wie Prolaktinspiegelerhöhung, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Kopfschmerzen und milde extrapyramidale Symptome sind nicht nur dosisabhängig, sondern teils auch vorübergehender Natur (in den ersten 14 Tagen bis 4 Wochen). In der Praxis hat sich ein Beginn mit 0,5 mg/Tag und eine Steigerung alle drei Tage um 0,5 mg bis zur effektiven Enddosis von 2–4 mg/Tag bewährt. Höhere Dosen provozieren mit hoher Wahrscheinlichkeit EPMS. Langzeitdaten (>12 Monate) bezüglich Effizienz und Sicherheit liegen nur vereinzelt vor. Risperidon ist zur Therapie aggressiven Verhaltens bei intelligenzgeminderten Kindern ab 5 Jahren zugelassen, wenn auch nur noch für eine Dauer von 6 Wochen.

Clozapin

Die Studienlage hinsichtlich der Anwendung dieses ersten atypischen Neuroleptikums bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung ist sehr dürftig. Clozapin hat eine Zulassung ab 16 Jahren und fungiert als Antipsychotikum der 2. Wahl. Die Besonderheiten bezüglich Nebenwirkungen und Interaktionen sind entsprechend der Fachinformation unbedingt zu beachten.

Olanzapin

In zwei offenen Studien und einer placebokontrollierten Untersuchung erwies sich Olanzapin bei Jugendlichen als wirksam bezüglich der Symptome Hyperaktivität und Irritabilität (Kerner et al. 2002; Handen u. Hardan 2006; Hollander et al. 2006). Die Nebenwirkungs- und Abbruchrate war höher als in den Studien mit Risperidon. Olanzapin hat keine Zulassung für Minderjährige. Ebenso wie bei Clozapin ist unter anderem das Absenken der Krampfschwelle zu beachten. Aufgrund der indifferenten Studienlage empfiehlt sich Olanzapin nicht als Mittel der 1. Wahl. Die mittleren Tagesdosen liegen zwischen 10 und 20 mg. Individuell ist eine höhere Dosierung bis 30 mg/Tag möglich.

Quetiapin

Aufgrund vorliegender offener Studien lässt sich nicht eindeutig ableiten, dass Quetiapin effektiv in der Behandlung aggressiven

und hyperaktiven Verhaltens ist (Martin et al. 1999; Findling et al. 2004; Findling et al. 2006). Eigene Erfahrungen weichen aber deutlich von den Studienergebnissen ab, da sich Quetiapin nicht nur als wirksam, sondern in einer Dosierung bis max. 450 mg/Tag auch als äußerst nebenwirkungsarm erwies.

Aripiprazol

Die von Stigler et al. (2004a) beschriebenen 5 Fälle im Alter von 5–18 Jahren wiesen im »Clinical Global Impression Score« (CGI) eine unglaubliche 100 %ige Verbesserung auf. Aripiprazol besitzt eine Zulassung ab 15 Jahren für die Indikation schizophrene Psychosen.

Fazit für die Praxis

Risperidon

Risperidon besitzt nicht nur als einziges atypisches Antipsychotikum eine Zulassung für die Behandlung von expansiven Verhaltensstörungen bei intelligenzgeminderten Kindern ab 5 Jahren, es ist auch das am besten untersuchte Neuroleptikum in dieser Indikation und hat eine hohe Effizienz bei SVV. Tagesdosen von 1–3 (4) mg sind anzustreben. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Erhöhung des Prolaktinspiegels, QTc-Verlängerung und Senkung der Krampfschwelle müssen beachtet und entsprechend kontrolliert werden. Vor Therapiebeginn empfiehlt sich die Ableitung eines EKG, EEG und eine Basisbestimmung von Transaminasen und Prolaktin.

Fazit für die Praxis

Zuclopenthixol

Zuclopenthixol ist aufgrund mangelnder Studien nicht für Minderjährige zugelassen, hat aber in der Praxis seine Wirksamkeit, insbesondere bei fremdaggressivem Verhalten, bei gleichzeitiger Nebenwirkungsarmut vielfach unter Beweis gestellt. Tagesdosen von 6 bis 12 (16) mg erwiesen sich hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses am günstigsten. Bezüglich der anderen atypischen Neuroleptika bedarf es noch weiterer Studien, um eine entsprechende Empfehlung, unabhängig vom Zulassungsstatus, aussprechen zu können.

Stimulanzien

Methylphenidate ist das am häufigsten verschriebene Psychopharmakon bei Kindern mit einer unterdurchschnittlichen Intelligenz (Bramble 2007). In über 20 kontrollierten Studien lagen die Responseraten von Stimulanzien zwischen 45 und 66 %, also um ca. 10–30 % unter denen bei normal intelligenten ADHS-Kindern (Handen u. Gilchrist 2006). Im Ergebnis ihrer Metaanalyse, in die 7 Studien bis zum Jahr 2000 mit insgesamt 160 Patienten einfließen, postulierten Connor et al. 2002, dass Stimulanzien auf aggressives und davon abhängiges Verhalten die gleichen Effektstärken wie auf die Kernsymptome Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung haben. Der wichtigste Prädiktor für einen positiven Behandlungseffekt ist ein IQ > 50 (Aman et al. 2003). D. h., bei einem IQ < 50 sollten keine Stimulanzien gegeben werden, da die Responserate unter 20 % liegt und die Nebenwirkungsrate auf 22 bis > 50 % steigt (Tics, Dysphorie, sozialer Rückzug, emotionale Instabilität, Angst, Anorexie) (Stigler et al. 2004b). Aber auch im IQ-Bereich von > 50 zeigen intelligenzge-

minderte Kinder und Jugendliche höhere Nebenwirkungsraten (research units on pediatric psychopharmacology autism network 2005). Die Ansprechrate und die Ansprechreaktion auf die adäquate und etablierte Therapie mit Stimulanzien ist bei geistig behinderten Personen anders, d. h. die Symptome Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität haben möglicherweise eine andere Ursache. Wie Buchmann (2007) bereits postulierte, ist die phänomenologisch imponierende Aufmerksamkeitschwäche bei intelligenzgeminderten Kindern eher auf eine Impulskontrollstörung zurückzuführen. Dafür würde sprechen, dass Neuroleptika (Risperidon) einen besseren Effekt auf Verhaltensmerkmale bei geistig behinderten Menschen haben als Methylphenidat (Häßler u. Reis 2011). Zu den erwähnten Nebenwirkungen gehören Blutdrucksteigerungen, Zunahme der Pulsfrequenz, Hemmung des Längenwachstums und in Einzelfällen plötzlicher Tod (»sudden death«) (Handen u. Gilchrist 2006).

Unter Stimulanzien, insbesondere unter Dosen bis 0,30 mg/kg KG können sich bei intelligenzgeminderten Kindern die Ziel-symptome Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität paradoxerweise sogar verstärken (Pearson et al. 2004). Inwieweit Stimulanzien Verhaltensauffälligkeiten bei geistig behinderten Menschen, die kein ADHS haben, positiv beeinflussen, ist in keiner einzigen größeren Untersuchung bisher gezeigt worden (Deb u. Unwin 2007).

Fazit für die Praxis

Stimulanzien

Oberhalb eines IQ von 70 können Stimulanzien unter Beachtung der in der Fachinformation enthaltenen Hinweise wie bei normal intelligenten Kindern verabreicht werden. Bei einem IQ zwischen 50 und 70 sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen. Unterhalb eines IQ von 50 ist zu erwarten, dass das Risiko den Nutzen überwiegt.

Atomoxetin

Eine Alternative stellt der noradrenerge Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin dar, der sich in ersten Fallstudien als effektiv in einer Komedikation bezüglich der Symptome Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit und nebenwirkungsarm bei geistig behinderten Kindern und Jugendlichen erwies (Jou et al. 2005). Die individuelle Dosis sollte zwischen 0,5–1,2 (1,6) mg/kg KG liegen. »Die Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen bei Methylphenidat. Darüber hinaus kann Atomoxetin aber die Leber schädigen« (► FDA Talk Paper (2005)).

Antidepressiva

Bis zur aktuellen Diskussion bezüglich suizidaler Gedanken in Verbindung mit selektiven serotonergen Wiederaufnahmehemmern (SSRI) hatten diese die mit weitaus mehr Nebenwirkungen behafteteren Trizyklika verdrängt. Trizyklika senken die Krampfschwelle, weisen als »dirty drugs« ein höheres Risiko zum deliranten Syndrom auf, haben ein geringeres therapeutisches Fenster und besitzen mehr kardiale Risiken. Die für Kinder und Jugendliche zugelassenen SSRI sind dies aber nicht in der Indikation »Problemverhalten«.

Die aktuelle Studienlage erlaubt darüber hinaus keine generalisierende Empfehlung für SSRI bei stereotypem oder aggress-

sivem Verhalten, da entsprechende Untersuchungen für Sertralin, Citalopram/Escitalopram und Paroxetin bei geistig behinderten Kindern fehlen, Fluoxetin eine zu geringe Responderate aufweist, selbst aggressives, Manie ähnliches Verhalten hervorrufen kann und Fluvoxamin bei Kindern mit einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung weniger effektiv als bei entsprechenden Erwachsenen war, dagegen eine höhere Nebenwirkungsrate aufwies. Dennoch scheint Fluoxetin laut einer Übersicht von Aman et al. (1999), in die 15 veröffentlichte Fallberichte und 4 offene Studien eingingen, auch einen positiven Einfluss auf SVV, Impulsivität und depressive Symptome bei Kindern mit einer Intelligenzminderung zu haben, ohne dass die gefürchteten maniforme Aktivierung auftrat. Für Fluvoxamin liegen aus doppelblinden, plazebokontrollierten Studien Erfahrungen mit autistischen Kindern vor, wobei es entsprechend der Zielkriterien dieser Studien zu Verbesserungen im motorischen (stereotypen) Verhalten, im Halten des Blickkontaktes und in der Kommunikation kam (Handen u. Gilchrist 2006). Für depressive Symptome empfiehlt sich der Einsatz von Fluoxetin, für Zwangssymptome von Fluvoxamin und für Angst von Sertralin (»off-label«). Andere Antidepressiva wie Venlafaxin, Mirtazapin und Bupropion sind bei geistig behinderten Kindern noch nicht ausreichend untersucht.

Fazit für die Praxis

Antidepressiva

Die antidepressiven Effekte von Antidepressiva des SSRI-Typs sind nach jetziger Datenlage im Kindesalter geringer als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Bezüglich antiaggressiver Effekte ist die Studienlage derzeit nicht konstant. Beim Einsatz von SSRI sollten aufgrund entsprechender Warnhinweise suizidale Gedanken und Handlungen im Vorfeld eruiert werden, um entsprechend aufzuklären und eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse vornehmen zu können.

»Mood stabilizer«

»Mood stabilizer« wie Lithium und einige Antiepileptika (Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin) haben sich in der Therapie von Impulsivität, bipolaren Störungen, fremd- und autoaggressivem Verhalten bei geistig behinderten Jugendlichen bewährt, weisen aber ein nicht zu unterschätzendes Nebenwirkungsspektrum bis hin zu teratogenen Effekten auf. Häufig sind Kombinationen von »mood stabilizern« und gering dosierten Neuroleptika notwendig. Lithium kann generell weder für Kinder unter 12 Jahren noch für geistig behinderte Kinder und Jugendliche empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation erhöht ist (Handen u. Gilchrist 2006). Eine Zulassungsbeschränkung auf Erwachsene liegt laut Roter Liste 2009 aber nicht vor.

Opiatantagonisten

Naltrexon zeigte in mehreren kontrollierten Studien über einen kurzen (akuten) Behandlungszeitraum bei geringen Nebenwirkungen gute Effekte auf hyperaktives, Impulsives, stereotypes und (auto)aggressives Verhalten (Elchaar et al. 2006). Limitierend sind die kleinen Fallzahlen, wobei Jungen besser respondierten als Mädchen.

Entbehrliche Psychopharmaka

Benzodiazepine und Sedativa/Hypnotika sind wegen ihrer Nebenwirkungen, der Gefahr paradoxer Effekte und der Gewöhnung/Abhängigkeit in der Langzeittherapie entbehrlich.

27.7.9 Soziotherapeutische Interventionen (Hennicke 2005)

Ein wichtiger Aspekt im »Case Management« ist die Erleichterung des Zuganges zum Versorgungssystem inkl. einer Ressourcenkoordination im medizinischen, schulischen und rehabilitativen Bereich. Verbesserung der Partizipation der Betroffenen und Wohnort- bzw. Gemeindenähe der Betreuung und Behandlung sind erklärte Ziele. Der Prämisse »Normalisierung« dienen vor allem familiennahe Früherkennungs- und Frühförderrichtungen, institutionelle Tagesangebote, integrative Kindertagesstätten, Diagnoseförderklassen, Förderschulen, Schulen für geistig Behinderte, Berufsbildungswerke, Werkstätten für Behinderte, Bildungskurse mit sexualpädagogischen Inhalten, Wohntrainingsformen, stärker betreute (therapeutische) Wohnformen und erst an letzter Stelle Heimeinrichtungen für geistig Behinderte. Sinnvoll ist unter Entwicklungsaspekten eine regelmäßige Überprüfung der Maßnahmen auf ihren Nutzen und Angemessenheit sowie eine Vernetzung der unterschiedlichen Angebote und Einrichtungen. Eine vernachlässigte Rolle bezüglich seiner Eigenständigkeit spielt derzeit noch die Freizeitpädagogik. Eine neue Diskussion hat die UN-Behindertenrechtskonvention auch bezüglich einer inklusiven Beschulung behinderter oder von Behinderung bedrohter Kinder ausgelöst. Ausgehend von einer allgemeinen Prävalenz geistiger Behinderung von 3 % (ca. 80.000 Sonderschüler) liegen die Förderquoten im Förderschwerpunkt Lernen in den meisten Bundesländern deutlich darüber, was durch die unbekannteste Zahl an lernbehinderten Kindern (IQ zwischen 70 und 85) erklärt werden kann. Die jüngste Veröffentlichung der Bertelsmann Stiftung legt diese Zahlen offen und fordert eine Abkehr von speziellen Förderschulen hin zur inklusiven Beschulung, wie sie in anderen Ländern Europas (Großbritannien und Spanien) bereits praktiziert wird.

➤ **Dazu bedarf es aber deutlicher Veränderungen hinsichtlich pädagogischer Konzepte, struktureller Voraussetzungen, personeller und finanzieller Ausstattung der Schulen in Deutschland. Eine Inklusion ohne geänderte Rahmenbedingungen würde eher zur Diskriminierung von behinderten Kindern führen.**

Zu überprüfen ist die derzeit gängige Praxis, lernschwache normal intelligente Kinder auf eine Förderschule zu lenken, was dazu führt, dass geistig behinderte Kinder, die durchaus Kulturtechniken erlernen könnten und somit über ein Förderschulniveau verfügen, auf Schulen für individuelle Lebensbewältigung (Terminus für eine Schule für geistig Behinderte in Mecklenburg-Vorpommern) gehen müssen, da das Niveau auf den Förderschulen an das der normal intelligenten und leicht lernbehinderten Schüler angepasst wurde. Leidtragende dieser Praxis sind die Schwächsten der Schwachen, denen der Zugang zur Teilhabe, zur Berufs(teil)ausübung erschwert bzw. ganz verwehrt wird.

27.8 Klinische Syndrome

Im Folgenden sollen nur die wichtigsten Krankheitsbilder, die zu einer Intelligenzstörung führen, besprochen werden. Eine ausführliche Darstellung unter Betonung differenzialdiagnostischer Gesichtspunkte findet sich bei Eggers u. Bilke (1994).

27.8.1 Stoffwechselstörungen

Stoffwechselstörungen sind bedingt durch Enzymopathien, die durch Gendefekte hervorgerufen werden (»inborn errors of metabolism«). Die Vererbung kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und X-chromosomal-rezessiv erfolgen. Am häufigsten sind die mutierten Gene in Autosomen lokalisiert, die Vererbung erfolgt meistens autosomal-rezessiv. Das bedeutet, dass heterozygote Merkmalsträger klinisch gesund sind, da das allele Gen normal ist. Nur bei homozygot Kranken mit zwei abnormen allelen Genen wird die Störung der Katalysatorfunktion des Enzyms klinisch manifest. Die Heterozygoten (nur eines der beiden Gene ist krank) sind klinisch gesund, vererben aber das kranke Gen weiter. Wenn beide Eltern heterozygot sind, so liegt die Wahrscheinlichkeit, dass sie ein krankes (homozygotes) Kind bekommen, bei 25 %, während das statistische Risiko, heterozygote Überträger zu zeugen, 50 % beträgt. Bei X-chromosomal vererbten Stoffwechselleiden (das mutierte Gen ist im X-Chromosom lokalisiert) ist das Erkrankungsrisiko bei Söhnen heterozygoter Mütter (Überträgerinnen) 50 %, z. B. beim Lesch-Nyhan-Syndrom, bei der Mukopolysaccharidose II Hunter, bei der kongenitalen Hyperammonämie Typ II oder beim okulozerebralen Lowe-Syndrom.

Der Enzymeffekt führt zu einem Stoffwechselblock mit Metabolitenansammlung vor dem Block und einer Verminderung des Stoffwechselproduktes hinter dem Block. Beides kann zu einer Schädigung des noch nicht ausdifferenzierten frühkindlichen Gehirns führen (sog. metabolisch-genetische Hirnschädigungen). Können die vor dem Enzymblock angehäuften Substrate nicht abgebaut werden, führt dies zu einer abnormen Speicherung dieser Substanzen im ZNS und in anderen inneren Organen (z. B. Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark). Bei Speicherung im ZNS kommt es zur Hirnschädigung, z. B. bei den Sphingo- und Mukolipidosen, Mukopolysaccharidosen und beim Morbus Wilson (Kupferspeicherung). Ist jedoch ein – allerdings pathologischer – Abbau der durch den Enzymdefekt nicht regulär metabolisierbaren Substanz durch Nebenschlüsse möglich, so können evtl. auch die abnormen Metabolite das Gehirn toxisch schädigen (bei der Phenylketonurie z. B. die Phenylbrenztraubensäure, O-Oxyphenole und Indolkörper).

➤ **Zum augenblicklichen Zeitpunkt sind bereits über 100 gut definierte Enzymopathien bekannt, über die Hälfte von ihnen haben Hirnschädigungen zur Folge. Besonders bedeutsam sind diese Stoffwechselstörungen, da einige von ihnen heute bereits therapierbar sind, wenn sie rechtzeitig erkannt werden.**

Zu den behandelbaren Stoffwechselstörungen zählen z. B. Phenylketonurie, Galaktosämie, Refsum-Syndrom, Morbus Wilson,

Homozystinurie, Ahornsirupkrankheit, Histidinämie, Schilddrüsenhormonstoffwechselstörungen, Pseudohypoparathyreoidismus, Vitamin-B₆-Abhängigkeit und Ikterus Crigler-Najjar. Außerdem ist ein großer Teil hereditärer Enzymopathien heute pränatal diagnostizierbar, sodass in gesicherten Fällen eine Schwangerschaftsunterbrechung möglich ist.

Bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Galaktosämie, kongenitale amaurotische Idiotie Norman-Wood), bei denen die Symptomatologie bereits in den ersten Lebenstagen beginnt, sind die an einem Stoffwechseldefekt leidenden Neugeborenen klinisch noch völlig erscheinungsfrei – im Gegensatz zu den noch zu besprechenden Chromosomopathien, die bereits unmittelbar nach der Geburt durch körperliche Stigmata und Zeichen der Hirnschädigung auffällig sind. In den meisten Fällen wird der Enzymmangel bei den Feten durch die diaplazentar aus dem mütterlichen Blut in den fetalen Kreislauf übergehenden Enzyme kompensiert, sodass sich der Enzymdefekt erst in den ersten Lebenswochen und -monaten klinisch bemerkbar macht.

➤ **Metabolische Enzymdefekte können alle am Humanstoffwechsel beteiligten organischen und nichtorganischen Nahrungs- und Aufbaustoffe sowie Biokatalysatoren betreffen: Aminosäuren, Fette, Kohlenhydrate, Hormone, Vitamine, Elektrolyte, Spurenelemente, Blutfarbstoffe.**

Es sind über 70 Aminosäurestoffwechselstörungen bekannt, von denen über die Hälfte zu einer Hirnschädigung unterschiedlichen Ausmaßes führt (von der leichten Minderbegabung bis zur schweren Idiotie). Es handelt sich dabei um Abbau- und Synthesestörungen essenzieller Aminosäuren. Die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen ist unterschiedlich, teilweise sind bislang nur Einzelfälle beschrieben (z. B. bei der Ornithinämie und der Hyperammonämie). Die häufigsten und bekanntesten Aminoazidopathien sind die Phenylketonurie (Inzidenz: etwa 1:10.000 Geburten) und die Homozystinurie (Inzidenz: in Irland 1:40.000 Geburten, sonst 1:200.000 Geburten).

Aminoazidopathien Phenylketonurie

Die Phenylketonurie wird an dieser Stelle etwas ausführlicher besprochen, weil

- sie eine häufige Stoffwechselstörung ist,
- bei rechtzeitig einsetzender diätetischer Behandlung die Oligophrenie vermieden werden kann
- und weil sie ein Paradebeispiel einer genetisch bedingten Stoffwechselstörung darstellt.

■ Symptomatik

Kinder mit einer Phenylketonurie (PKU) sind nach der Geburt zunächst klinisch unauffällig und gedeihen – wenn nicht krankheitsunspezifische Störungen hinzukommen – gut. Erst nach etwa 3–6 Monaten fällt eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung auf, nach dem 5.–6. Lebensmonat entwickelt sich in 25–50 % der Fälle ein zerebrales Anfallsleiden; bei etwa 30 % bestehen therapieresistente Ekzeme der Haut. 90 % der Kinder haben blondes Haar, häufig sind sie blauäugig. Nach einem Jahr ist in der Regel ein erheblicher geistiger und motorischer Ent-

wicklungsrückstand festzustellen, die Weiterentwicklung verläuft stark verzögert.

► **Bei Ausbleiben der Behandlung kommt es bei etwa 50 % der betroffenen Kinder zu einer Idiotie (IQ<35), bei den restlichen 50 % kommt es zur Imbezillität (IQ<50).**

Lediglich etwa 5 % der unbehandelten Kinder erreichen IQ-Werte von 70 und darüber, nur ausnahmsweise bleibt die Intelligenzentwicklung auch ohne Behandlung normal. Etwa mit Beginn der Pubertät ist mit einem Fortschreiten der Hirnschädigung nicht mehr zu rechnen, wahrscheinlich, weil die Hirnreifungsprozesse, insbesondere die Myelinisierung, weitgehend abgeschlossen sind und deshalb durch die Stoffwechselveränderungen nicht mehr beeinträchtigt werden können.

Neben der schweren Intelligenzstörung kommt es zu unspezifischen neurologischen Symptomen, wie muskuläre Hypertonie, Hyperreflexie, Diplegie, Athetosen und Hyperaktivität. Bei etwa 25 % der unbehandelten Patienten entwickelt sich ein zerebrales Anfallsleiden. Auf der Verhaltensebene zeigen die Kinder aggressive, autistische und gelegentlich auch psychotische Symptome.

■ Genese und soziale Bedeutung

Der Phenylketonurie liegt ein rezessiv-autosomal vererbter Enzymdefekt im Abbau von Phenylalanin zugrunde. Phenylalanin kann infolge eines Mangels an Phenylalaninhydroxylase nicht zu Tyrosin hydroxyliert werden. Genlokus ist Chromosom 12q22-q24.1. Infolgedessen kommt es im Serum und in den Körpersäften zu einem Anstieg an Phenylalanin, das über andere Wege abgebaut wird, wobei pathologische Stoffwechselprodukte entstehen: Über Para-Hydroxyphenylalanin entsteht durch Transaminierung Phenylbrenztraubensäure und daraus wiederum Phenylmilchsäure, Phenyllessigsäure und Orthohydroxyphenylacetat.

Diese vier Phenylsäuren sind die Hauptmetaboliten, die neben Phenylalanin im Urin von Phenylketonurikern ausgeschieden werden. Sie geben dem Urin den typischen Geruch (»Pferdestallgeruch«, »Mäusekotgeruch«) und verursachen die positive Ferrichloridreaktion (Grünfärbung des Urins). Sie war früher als sog. Fölling'sche Probe zur Diagnostik der Phenylketonurie verwandt worden, ist jedoch relativ unspezifisch und nicht beweisend. Falsch-negative Reaktionen werden beobachtet, wenn die Phenylbrenztraubensäurekonzentration im Urin unter 0,2 mg/ml liegt, positive Reaktionen können u. a. auch bei der Homozystinurie auftreten.

Der genaue neurochemische Schädigungsmechanismus, der zu der Hirnentwicklungsstörung führt, ist bislang nicht bekannt. Es spricht viel dafür, dass hierfür der hohe Phenylalaningehalt verantwortlich ist. Im Gegensatz zu früheren Annahmen ist die Konzentration der pathologischen Metabolitenansammlung nicht ausreichend, um eine toxische Wirkung auf das ZNS auszuüben. Durch Magnetresonanzspektroskopie konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des Phenylalaninspiegels im Gehirn und dem schädlichen Einfluss auf die Hirnfunktionen nachgewiesen werden. Dabei kommt es in der Tat auf den Phenylalaninspiegel im Gehirn an, denn bei Patienten, die trotz

eines hohen Phenylalaninserumspiegels einen niedrigen Phenylalaningehalt im Gehirn aufweisen, bleiben die Hirnfunktionen intakt.

Neuroanatomisch wurde eine Störung der Myelinisierung und eine sekundäre Gliose beobachtet, es liegt meistens eine Mikroenzephalie vor. Außerdem gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass es durch hohe Phenylalaninspiegel zu einem reversiblen Defekt der Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalin synthese kommt.

Die **soziale Bedeutung** der Früherkennung und der dadurch ermöglichten frühen diätetischen Behandlung ist allgemein anerkannt. Die Diät ist wenig schmackhaft und wird von vielen Kindern nicht gerne gegessen. Wichtig sind sorgfältig erarbeitete, schriftlich fixierte und den Bedürfnissen des heranwachsenden Kindes laufend angepasste Diätschemata. Eine psychologisch-pädagogische, evtl. sogar psychotherapeutische Betreuung der Familie wäre ideal, da es durch die Erkrankung des Kindes leicht zu überbehütenden Einstellungen, zu Ängsten und Schuldgefühlen kommen kann.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Als diagnostische Maßnahmen sind die Eisenchloridprobe und der Phenistixtest zu unzuverlässig. Als Screeningmethode hat sich der auf einer genialen Idee basierende und einfach praktikable »Guthrie-Test« durchgesetzt; er wird seit 1968 in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Geburtshilfe durchgeführt. Das Prinzip dieses Tests besteht darin, dass die durch Zugabe des Antimetaboliten β_2 -Thienylalanin hervorgerufene Wachstumshemmung von *Bacterium subtilis* durch Phenylalanin aufgehoben wird. Aus der Wachstumsgeschwindigkeit des Bakteriums lässt sich die Höhe des Phenylalaningehalts im zugesetzten Serum erschließen. In praxi werden am 5.–6. Lebensstag vom Neugeborenen einige Tropfen Fersenblut entnommen und auf ein vorpräpariertes Kärtchen aus Filterpapier mit sechs Kreisen gegeben, die vollständig mit dem Blut ausgefüllt werden müssen. Die Kreise mit dem getrockneten Blut werden auf eine mit *Bacterium subtilis* beimpfte Agrarplatte gelegt, die mit dem Antimetaboliten β_2 -Thienylalanin imprägniert ist (dieser verdrängt durch kompetitive Hemmung die lebenswichtige Aminosäure Phenylalanin). Das phenylalaninhaltige Blut bringt die Bakterien bei Bebrütung zum Wachsen, die Größe des Wachstumshofes ist direkt proportional mit dem Gehalt an Phenylalanin im Serum, aus dem Vergleich mit standardisierten Testplättchen lässt sich die Abweichung von der Norm (1–1,6 mg %) ersehen. Erreicht die Phenylalaninkonzentration im Serum am 5.–6. Lebensstag einen Wert über 4–6 mg %, so liegt der Verdacht auf eine Phenylketonurie vor. Dann sollte unbedingt ein Aminosäurechromatogramm im Serum und Urin des Neugeborenen durchgeführt werden (Papier-, Dünnschicht- und Säulenchromatografie), um die Diagnose abzusichern und ggf. die Behandlung einzuleiten.

Die klassische Phenylketonurie ist biochemisch durch einen Phenylalaninspiegel im Serum oberhalb von 1,2 mmol/l bei normaler Kost definiert, im Urin sind die beschriebenen Metaboliten nachweisbar, und der Tyrosinspiegel im Serum ist normal oder erniedrigt.

Man unterscheidet insgesamt 6 Formen der Phenylketonurie

- Klassische Phenylketonurie mit totalem Defekt der Phenylalaninhydroxylase
- Benigne Hyperphenylalaninämie mit begrenztem Defekt der Phenylalaninhydroxylase
- Transiente Hyperphenylalaninämie mit passagerem Ausfall der Phenylalaninhydroxylase
- Sog. atypische Phenylketonurie mit Dihydropteridinreduktasedefekt
- Sog. atypische Phenylketonurie mit Dihydrobiop-terinsynthetasedefekt
- Maternale Hyperphenylalaninämie

- **Wichtig ist, dass es bei Hyperphenylalaninämien schwangerer Mütter zu Fetopathien kommen kann, die durch die Toxizität erhöhter Blutphenylalaninspiegel in der Frühschwangerschaft bedingt sind und mit verschiedenen Organfehlbildungen (Herzfehler, Mikrozephalie und Oligophrenie) einhergehen.**

Diese Symptome können auch bei mäßiggradigen Hyperphenylalaninämien der Mütter auftreten. Deshalb muss bei Vorliegen eines Mikrozephalus und einer psychomotorischen Retardierung eines Kindes an eine Hyperphenylalaninämie der Mutter gedacht und diese durch ein Aminosäurechromatogramm im mütterlichen Serum ausgeschlossen werden.

■ Therapie und Prognose

Vor allem den Bemühungen von H. Bickel ist es zu danken, dass eine diätetische Behandlung dieser immerhin nicht allzu seltenen und in der Regel zu schwerem Schwachsinn führenden Stoffwechselkrankheit ermöglicht wurde. Das Prinzip dieser Diät besteht darin, dem Organismus so wenig Phenylalanin zuzuführen, dass keine Phenylalaninerhöhung über 1–4 mg/dl stattfindet, aber auch so reichlich, dass es nicht über einen Abbau von körpereigenem Eiweiß zu einem pathologischen Anstieg von Phenylalanin kommt. Es wird ein Aminosäuregemisch gegeben, das kein Phenylalanin enthält (Milupa-PKU 1, 2,3 oder P-AM). Der biologisch notwendige Bedarf an Phenylalanin (im Säuglingsalter 50 mg/kg KG, später 10–15 mg/kg KG) wird in Form von natürlichem Eiweiß (Milchprodukte, Brot) zugeführt.

Inzwischen besteht Übereinstimmung darin, dass die Diät bis zum 12. Lebensjahr strikt durchgeführt werden soll, danach kann sie bei Jungen allmählich gelockert werden, wobei sehr hohe Phenylalaninspiegel vermieden werden sollen wegen möglicher toxischer Schäden auf das ZNS. Bei Mädchen sollte die Diät bis nach der Pubertät fortgesetzt werden. Die Diät macht eine sorgfältige Überwachung der Serumwerte notwendig, wobei die durchschnittlichen Phenylalaninspiegel im Serum unter 10 mg/dl liegen sollten. Bei höheren Spiegeln kann es zu kognitiven bzw. neuropsychologischen Leistungsausfällen kommen. Frauen sollten während der Schwangerschaft diätetisch behandelt werden, um eine Fetopathie bei ihrem Kind zu vermeiden.

Junge Frauen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Serumspiegel im Fall einer Schwangerschaft zu hoch sind und dass sie eine Konzeption erst dann planen dürfen, wenn der Phenylalaningehalt im Serum unter 4 mg/dl liegt.

Die Umstellung auf Normaldiät sollte vorsichtig erfolgen: eiweißbeschränkte Kost (Phenylalaninblutspiegel unter 15 mg/dl). Die psychosoziale und neurologische Entwicklung des Patienten muss weiterverfolgt werden. Eine genetische Beratung der betroffenen Familie ist selbstverständlich unbedingt erforderlich. In einigen Behandlungszentren wird den homozygoten Frauen geraten, Schwangerschaften zu vermeiden und Kinder zu adoptieren.

- **Der Erfolg der phenylalaninarmen Diät ist um so größer, je früher die Diät begonnen und je besser sie überwacht worden ist.**

Bei Beginn in den ersten beiden Lebensmonaten verläuft die weitere psychomotorische Entwicklung völlig normal, während es bei später einsetzender diätetischer Therapie zu zunehmend irreversiblen Hirnschädigungen kommt. Bei erfolgreicher diätetischer Behandlung ist sowohl die körperliche als auch die geistig-seelische Entwicklung normal.

Homozystinurie

■ Symptomatik

Die Homozystinurie ist durch folgende klinische Symptome gekennzeichnet: Gesichtsröte, feines blondes Haar, Linsenluxation, Linsenkatarakte, evtl. sekundäres Glaukom, Netzhautdegeneration. 50 % der Kinder weisen einen extrem leposomen Habitus auf. Typische Knochendeformitäten sind Skoliose, Hühnerbrust, Genus valgus, Arachnodaktylie, zudem zeigt sich ein typischer Watschelgang; es besteht eine Osteoporose mit Frakturneigung. Außerdem kommt es zu gehäuften Thromboembolien mit zerebrovaskulären Infarkten, die im Schul- und Erwachsenenalter tödlich verlaufen können.

- **Fokale zerebrale Symptome (Hirninfarkte, fokale Anfälle) in Kombination mit Oligophrenie müssen stets an das Vorliegen einer Homozystinurie denken lassen.**

■ Genese

Der Homozystinurie liegt ein rezessiv-autosomal Defekt der Cystathioninsynthase- β -Synthase oder der Methioninsynthase zugrunde. Genlokus ist Chromosom 21q22.3. Die Inzidenz liegt bei etwa 1:350.000 Neugeborenen.

■ Diagnose

Das Vorliegen einer geistigen Retardierung mit zerebralen Anfällen, muskulären Dystonien und extrapyramidalen Hyperkinesen sollte den Verdacht auf eine Homozystinurie wecken. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt ein diffus-abnormes EEG. Die Diagnose wird gesichert durch ein Urinaminosäurechromatogramm (Dünnschicht- und Säulenchromatografie) und Plasmaaminochromatogramm (Homozystin- und Methioninvermehrung im Blut). Die Zyanid-Nitroprussid-Probe auf Homozystin ist im Urin positiv.

■ Therapie

Methioninararme Diät bei zusätzlicher Gabe von Zystein, Vitamin B₆ ist bei etwa der Hälfte der Patienten wirksam.

Rett-Syndrom

■ Symptomatik

Ursprünglich wurde von Rett (1966) ein zerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie beschrieben. Das Vorliegen einer Hyperammonämie konnte jedoch **nicht** bestätigt werden. Das Rett-Syndrom kommt bei weiblichen Neugeborenen in einer Häufigkeit von 1:10.000 bis 1:15.000 vor. Da zu vermuten ist, dass sich hinter zahlreichen Fehldiagnosen eines frühkindlichen Autismus (Kanner-Syndrom) in Wirklichkeit dieses von Rett benannte Syndrom verbirgt, sei es hier kurz beschrieben (► Übersicht).

Charakteristische Symptome des Rett-Syndroms

- Nur das weibliche Geschlecht ist betroffen
- Normale Prä- und Perinatalzeit, weitgehend normale psychomotorische Entwicklung während der ersten 6, häufig der ersten 12–18 Lebensmonate
- Normaler Kopfumfang bei Geburt, Abnahme des Schädelwachstums zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr und somit Ausbildung eines Mikrozephalus
- Stagnation psychomotorisch erworbener Fähigkeiten nach dem 7.–18. Lebensmonat und anschließende rasche Verschlechterung bereits erworbener sozialer und psychomotorischer Funktionen, Ausbildung einer Demenz mit autistischen Zügen
- Verlust erworbener, sinnvoller Handfunktionen zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr
- Charakteristische Handstereotypien (»waschende Bewegungen«), stereotypes Handreiben, stereotypes Benetzen der Finger mit Speichel, stereotypes Aneinanderlegen der Hände in Brust- oder Kinnhöhe)
- Gang-Rumpf-Ataxie, Amimie, Akinesie, breitbeiniges Stehen. Verlangsamung der allgemeinen, spontanen Motorik, Hyperaktivität

Kinder mit einem Rett-Syndrom bewegen ihren Kopf häufig horizontal und scheinen auf etwas in der Ferne Gerichtetes zu schauen. Wenn sie ihren eigenen Körper oder in der Nähe befindliche Objekte betrachten, tun sie es in einer seltsam verlorenen Weise, die an das Verhalten autistischer Kinder erinnert. Die visuomotorischen Leistungen von knapp 2-jährigen Kindern mit einem Rett-Syndrom entsprechen denjenigen von 10 Monate alten gesunden Säuglingen.

■ Ätiopathogenese

Das Rett-Syndrom ist durch eine Mutation im Methyl-CpG-Bindungsprotein-2-(*MECP2*-)Gen bedingt. Bisher sind über 200 unterschiedliche pathogene *MECP2*-Mutationen bekannt, von denen einige mit milderen und andere mit schwereren klinischen Symptomen assoziiert sind (Ham et al. 2005). Während der Embryogenese wird bei weiblichen Individuen normalerweise in

jeder Körperzelle eines der beiden allelen X-Chromosomen inaktiviert, wodurch es zu einer erwünschten Reduktion des Genmaterials der auf dem X-Chromosom lokalisierten Gene kommt. Dieser Vorgang ist beim Rett-Syndrom gestört, hier bleibt in einigen Körperzellen sowohl das mutierte *MECP2*-Gen als auch das zugehörige nicht mutierte Allel in seiner Funktionsfähigkeit erhalten, sodass bei den betroffenen Mädchen ein Mosaik von Körperzellen vorliegt, bei denen z. T. mutiertes *MECP2*-Protein nicht oder nur unvollständig inaktiviert wurde und deshalb funktionstüchtig geblieben ist. Dadurch kommt es zu einer Fehlregulation der Gene, die sich u. a. negativ auf die ZNS-Entwicklung während der Embryogenese auswirkt, wobei der Schweregrad der ZNS-Störung u. a. vom Ausmaß des aktiv gebliebenen mutierten Genmaterials abhängt.

■ Diagnose

Die Diagnose erfolgt molekularagnostisch durch molekulargenetische Untersuchungen. Der Genlocus befindet sich auf dem X-Chromosom (Xq28). Durch die molekulargenetische Untersuchung ist eine frühzeitige Diagnose bei den ersten verdächtigen Symptomen möglich.

■ Therapie und Prognose

Eine kausale Therapie gibt es bislang nicht. Die Prognose ist ungünstig. Meistens handelt es sich um eine Neumutation, wobei die Eltern selbst nicht betroffen sind und somit für weitere Kinder kein erhöhtes Wiederholungsrisiko besteht.

Die Behandlung beschränkt sich schwerpunktmäßig auf motorpädagogische und heilpädagogische Maßnahmen. Wichtig sind die ärztlich-therapeutische Führung und Beratung der betroffenen Familien sowie die Vermittlung von Frühförderungsmöglichkeiten.

■ Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist periodisch. Vier Stadien können herausgearbeitet werden:

- **Frühe Stagnationsphase.** Dauer: einige Monate. Es kommt etwa nach 6 Monaten zu einem Entwicklungsstillstand bis zum Alter von 18 Monaten. Damit einher geht die Abnahme des Schädelwachstums und der Verlust des sinnvollen Gebrauchs der Hände.
- **Rasch progrediente Phase** im Alter zwischen 1 und 4 Jahren. Dauer: Wochen bis Monate. Kennzeichen sind Regression, Stereotypien, autistische Züge, Verlust der Handfunktionen, Apraxie, Ataxie, Hyperventilation und zerebrale Anfälle (tonisch-klonisch generalisiert oder Partialanfälle).
- **Pseudostationäres Stadium** im Schulalter. Dauer: über Jahre hinweg. Die Kinder sind retardiert, aber emotional stabil. Es zeigen sich eine ausgeprägte Rumpfataxie und zerebrale Anfälle.
- **Späte motorische Regressionsphase** im Alter von 5 bis etwa 25 Jahren. Dauer: Dekaden. Die Kinder sind meistens rollstuhlpflichtig wegen einer starken Kyphoskoliose und einer sich entwickelnden Spastik, bei gleichzeitiger Abmagerung. Es bestehen multiple Handicaps, trophische Störungen, Kachexie, Kleinwuchs bei normaler Pubertätsentwicklung. Es zeigt sich eine Besserung der epileptischen

Symptome. Im Alter zwischen 5 und 25 Jahren entwickeln sich paraplegische oder tetraplegische Symptome und tropische Störungen.

- **Auch bei Jungen mit schwerer geistiger Retardierung sollte an das Vorliegen eines Rett-Syndroms gedacht und ein Screening des MECP-2-Gens durchgeführt werden.**

Störungen des Zuckerstoffwechsels

Galaktosämie

■ Symptomatik

Die klinische Symptomatologie hängt vom zugrunde liegenden Enzymdefekt ab. Bei Vorliegen eines Galaktokinase mangels kommt es als einziges Symptom zur Ausbildung einer Katarakt, als Folge einer Anhäufung von Galaktit, eines Polyols, das durch Reduktion von Galaktose in hohen Konzentrationen entsteht.

Die Katarakt ist das einzige Symptom, das sowohl beim Galaktokinase mangel als auch bei der Transferasedefizienz vorkommt. Letztere geht mit Schädigungen an ZNS, Auge, Leber, Niere und Ovar und den entsprechenden klinischen Symptomen einher: Oligophrenie, zerebrale Krämpfe, Katarakt, Zirrhose, Ikterus, renal-tubuläre Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, ovarielle Dysfunktion mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe.

Die bis zur Laktosezufuhr asymptomatischen Säuglinge reagieren auf Galaktose oft dramatisch mit Ikterus, Hypoglykämie, Erbrechen, Lethargie, Diarrhö und Hepatomegalie. Bei bis zu 30 % der Neugeborenen kommt es zu einer schweren bakteriellen Infektion, die auf eine verminderte phagozytotische Aktivität der Granulozyten zurückgeführt wird. Die Krankheit kann aber auch ebenso gut subakut beginnen, wobei neben Gedeihstörungen, Erbrechen, Diarrhö eine Zirrhose mit Ikterus und Aszites sowie eine Katarakt beobachtet werden.

Bei unbehandelter Galaktosämie ist die Intelligenzentwicklung beeinträchtigt, IQ-Werte um 70 sind häufig. Trotz rechtzeitiger Behandlung kommt es zu Lernbehinderungen und kognitiven Teilleistungsstörungen, insbesondere visuellen Perzeptionsstörungen und Störungen der Sprachentwicklung. Häufig ist die soziale Anpassung beeinträchtigt, und es bestehen emotionale Auffälligkeiten wie Furchtsamkeit, Ängstlichkeit, Scheu, Empfindsamkeit und Feindseligkeit. Selten kommt es zur Ausbildung einer neurologischen Trias von Ataxie, Tremor und mentaler Retardation.

■ Genese und soziale Bedeutung

Der Galaktosämie liegt ein autosomal rezessiv vererbter Defekt des Galaktosestoffwechsels zugrunde. Die Enzymdefekte betreffen die Galaktokinase (Häufigkeit 1:100.000) und die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (Häufigkeit 1:40.000) sowie äußerst selten – die UDP-(Uridyl-Disphosphat-)Galaktose-Epimerase. Lediglich beim Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Defekt kommt es zu Intelligenzstörungen. Der Enzymmangel hat eine Akkumulation von Galaktose-1-Phosphat in der Zelle und infolgedessen Schädigungen an ZNS, Leber, Niere und Ovar zur Folge. Von sozialer Bedeutung ist die Häufigkeit der Erkrankung. Wichtig ist die Frühdiagnose, die eine frühe Behandlung erlaubt.

■ Diagnose

Die Diagnose wird gesichert durch den erhöhten Galaktosespiegel im Serum (>3 mg/dl) und vermehrte Galaktoseausscheidung im Urin. Alle drei Enzymdefekte können durch ein Neugeborenen screening auf Galaktose und Galaktose-1-Phosphat aufgedeckt werden. Die Enzymaktivitäten können in Erythrozyten und Fibroblasten bestimmt werden. Eine pränatale Diagnose ist möglich. Milchunverträglichkeit beim jungen Säugling, schwere Ernährungsstörungen und eine zunehmende Gelbsucht sollten stets die Verdachtsdiagnose einer Galaktosämie stellen.

■ Therapie und Prognose

Die akuten und septischen Verlaufsformen bei der neonatalen Galaktosämie bedürfen einer symptomatischen Therapie. Die wichtigste Maßnahme bei der klassischen Galaktosämie und bei dem Galaktokinase mangel besteht in der Verabreichung einer galaktose- bzw. laktosefreien Diät, d. h. in einem vollständigen Entzug der Milch und anderer Milcherzeugnisse aus der Nahrung. Dadurch kommt es zu einer dramatischen Besserung des Krankheitsbildes. Die galaktosefreie Diät sollte ein Leben lang beibehalten werden. Der komplette Verzicht auf Milch, Schokolade, Kuchen etc. ist unumgänglich.

- **Frühzeitige Diagnose und Therapie verhüten die meisten Erscheinungen der Galaktosämie. Die Hirnentwicklung scheint allerdings auch unter der Therapie nicht völlig normal zu verlaufen.**

Bei normaler Intelligenz zeigen sich Lernschwächen und eine Disposition zu Sprach- und Teilleistungsstörungen. Die Therapie scheint auch die Entwicklung des hypergonadotropen Hypogonadismus mit Infertilität nicht verhüten zu können. Die Kataraktbildung ist bei Galaktoseentzug reversibel. Auch die übrigen klinischen Symptome sind reversibel bei galaktosefreier Ernährung. Ein Fünftel der Patienten stirbt in der Neonatalperiode; unbehandelt führt die Erkrankung immer zu vorzeitigem Tod.

Störungen des Lipid-, Mukolipid- und Mukopolysaccharidstoffwechsels

Diese Störungen gehören zu den sog. lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie beruhen auf einem genetisch bedingten Defekt saurer Hydrolasen, die für den Abbau hochmolekularer Substanzen (Glykoproteine, Ganglioside) verantwortlich sind. Zu den lysosomalen Speicherkrankheiten zählen die Mukolipidosen, die Mukopolysaccharidosen, die Sphingolipidosen, Gangliosidosen und Zerebrosidosen.

Mukolipidosen

Als Mukolipidosen werden verschiedene autosomal rezessiv vererbte Störungen des Mukolipidstoffwechsels bezeichnet wie Mukolipidose-I, II (»I-cell-disease«) und III (Pseudopolydystrophie Maroteaux), Fukosidose, Mannosidose, Mukosulfatidose und die progressiven Myoklonusepilepsien. Es handelt sich um verschiedenartige enzymatische Abbaustörungen des Lipomukopolysaccharidstoffwechsels mit Speicherung saurer Mukopolysaccharide und Glykolipide im Gehirn und in viszeralen Organen (Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Herz u. a.).

Die Klinik ist durch Oligophrenie, multiple Skelettdeformitäten, gargoylähnliche Gesichtszüge, Leber- und Milzvergrößerung sowie verschiedene neuromuskuläre Störungen (Spastizität, Muskelhypotonie, Tremor, myoklonische Anfälle, extrapyramidale Bewegungsstörungen) verschiedener Ausprägung gekennzeichnet. Die Prognose ist jeweils ungünstig, eine spezifische Therapie gibt es nicht (► nähere Einzelheiten: Eggers u. Bilke 1994).

Mukopolysaccharidosen

Bei den Mukopolysaccharidosen (MPS) führen lysosomale Enzymdefekte des Bindegewebsstoffwechsels zu einer Anhäufung saurer Mukopolysaccharide in verschiedenen Organen und Geweben. Die Unterformen unterscheiden sich jeweils durch eine typische Symptomatologie (Gargoylismus) und die verschiedenen Enzymdefekte. Der Grad der geistigen Behinderung wird durch das Ausmaß des jeweiligen zentralnervösen Befalls bestimmt. Die Inzidenz liegt bei ca. 1:20.000. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, der Verlauf ist progredient. Eine pränatale Diagnose ist möglich, die genetische Beratung ist von großer Bedeutung.

Hurler-Syndrom

■ Symptomatik

Die bekannteste Mukopolysaccharidose ist das sog. Hurler-Syndrom, die Mukopolysaccharidose I/H, deren Inzidenz bei 1:100.000 liegt. Es handelt sich um eine chronisch fortschreitende schwere Erkrankung mit ausgeprägter geistiger Behinderung, typischen Skelettdeformitäten und charakteristischen gargoylähnlichen Gesichtszügen («Wasserspeiergesicht»). Weitere klinische Symptome sind Hornhauttrübung, Hepatosplenomegalie, Schwerhörigkeit, Minderwuchs, lumbale Kyphose, Gelenkkontrakturen («Klauenhände») und Makrozephalus. Die Symptome beginnen im Alter von 6–10 Monaten, das Vollbild ist in der Regel im 4. Lebensjahr erreicht.

■ Genese

Ätiologisch liegt dem Hurler-Syndrom ein autosomal rezessiv vererbter Defekt des Enzyms α -L-Iduronidase mit Speicherung saurer Mukopolysaccharide in Hirn, Leber, Milz, Herz und Knochenmark zugrunde. Genlokus ist Chromosom 4p16.3.

■ Diagnose

Die Diagnose stützt sich auf die klinische Symptomatologie, den Nachweis einer stark vermehrten Dermatan- und Heparansulfatausscheidung im Urin sowie auf die stark herabgesetzte Aktivität der α -L-Iduronidase. Eine pränatale Diagnose ist möglich.

■ Therapie und Prognose

Die Behandlung ist symptomatisch. Inzwischen gibt es Versuche mit Knochenmarktransplantationen im Kleinkindesalter, die offenbar zu einem Sistieren, z. T. auch zu einer Besserung der klinischen Symptome und der Demenz führt, ohne Beeinflussung der Deformierungen des Skeletts. Zurzeit wird eine Enzymtherapie mit gentechnisch hergestellter α -Iduronidase erprobt.

Hunter-Syndrom

■ Symptomatik

Die Mukopolysaccharidose II, das Hunter-Syndrom, weist klinisch große Ähnlichkeiten mit dem Hurler-Syndrom auf: grobe Gesichtszüge, Schwerhörigkeit, Intelligenzdefekt, Skelettdeformitäten, Zwergwuchs, Kurzsichtigkeit, Gelenkkontrakturen, Hernien, Hepatosplenomegalie, aber keine Hornhauttrübung. Die Inzidenz liegt bei 1:50.000, also doppelt so hoch wie beim Hurler-Syndrom.

■ Genese

Dem Hunter-Syndrom liegt ein X-chromosomal rezessiv vererbter Defekt der Sulfoiduronatsulfatase zugrunde; es sind nur Jungen betroffen. Genlokus ist Chromosom Xq28.

■ Diagnose

Im Gegensatz zum Hurler-Syndrom kommt beim Hunter-Syndrom eine Hornhauttrübung nicht oder erst sehr spät vor. Die endgültige Diagnose erfolgt über den Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Dermatansulfat und Heparansulfat im Urin sowie einer stark verminderten Aktivität der Sulfoiduronatsulfatase in den Hypoblasten und Fibroblasten.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Nach dem 4.–5. Lebensjahr gibt es zwei Verlaufstypen:

- Typ A: schwer, rasch progredienter Verlauf, Tod vor dem 15. Lebensjahr,
- Typ B: langsamer Verlauf, geringe bis fehlende geistige Behinderung, Überleben bis ins Erwachsenenalter.

Mukopolysaccharidose III (Sanfilippo-Syndrom)

Auch von der Mukopolysaccharidose III gibt es 4 Formen: Typ A bis Typ D, die alle autosomal-rezessiv vererbt werden. Typ A ist durch einen Heparansulfat-Sulfatase-Defekt, Typ B durch einen α -N-Azetyl-Glukosaminidase-Defekt bedingt. Die beiden übrigen Formen sind durch einen Defekt der N-Azetyl-Transferase bzw. der N-Azetyl-Glukosamin-6-Sulfatsulfatase verursacht. Nach normaler frühkindlicher Entwicklung kommt es zum Entwicklungsstillstand im Kleinkindesalter und anschließendem raschen geistigen Zerfall bis zur Idiotie. Es zeigen sich Gangstörungen, Athetose, Zwergwuchs, abnorme Mukopolysaccharidspeicherungen mit Makrozephalie, Hepatosplenomegalie und vergrößerte Gesichtszüge, eine eingesunkene Nasenwurzel, sprödes, dichtes Haar, X-Beine, Kyphose, Gelenkkontrakturen und Schwerhörigkeit, aber keine Korneatrübung. Die Inzidenz liegt bei 1:50.000. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Die Betroffenen sterben meist vor dem 20. Lebensjahr an interkurrenten Infekten.

Sphingolipidosen

Die Sphingolipidosen gehören ebenfalls zu den Lipidspeicherkrankheiten. Sie beruhen auf lysosomalen Enzymdefekten, die zu Abbaustörungen im Bereich verschiedener Neurolipide führen. Dadurch kommt es zur Ansammlung von Lipiden im Nervensystem und/oder in peripheren Organen. Die biochemische Diagnostik der lysosomalen Speicherkrankheiten gründet sich auf dem Nachweis des Enzymdefekts in Leukozyten, kultivierten Fibroblasten und Amnionzellen sowie im Serum und Urin. Bedeutsam ist die pränatale Diagnose (Amnionzellkultur, Fruchtwasseruntersuchung) und die Erkennung klinisch unauffälliger heterozygoter Erbmaltträger, bei denen eine herabgesetzte Enzym-

aktivität nachweisbar ist, was wiederum Grundlage für eine eugenische Beratung darstellt.

Zu den insgesamt selten vorkommenden Sphingolipidosen werden die **Gangliosidosen, Zerebrosidosen, Sphingomyelinosen** und die **Zeramidosen** gerechnet. Wegen der Seltenheit dieser Krankheitsbilder werden sie nur kurz dargestellt, im Übrigen wird auf die Monografie von Eggers u. Bilke (1994) verwiesen.

Wichtig ist die Differenzierung, ob vorwiegend die **graue oder die weiße Substanz** betroffen ist; d. h. die Unterscheidung, ob die Schädigung am Dendritensystem in der Nähe des Gliazellkerns (»zellständige Prozesse«) oder ob sie an den Markscheiden (»leukodystrophische Prozesse«) stattgefunden hat. Dies ist durch exakte und sorgfältige klinische Untersuchungen möglich.

Wenn die Lipidakkumulation bevorzugt in der Nähe des Zellkerns der Ganglienzelle erfolgt, so kommt es früh zu Symptomen der »amaurotischen Idiotie«: Visusverlust, Retinaveränderungen (»kirschroter Fleck«), Demenz, evtl. zerebrale Anfälle. Später kommt es zu motorischen Lähmungen der Extremitäten mit Reflexsteigerungen. Diese Symptomatologie ist typisch für die GM₁- und GM₂-Gangliosidosen, für die Sphingomyelinose Niemann-Pick und den Morbus Gaucher.

Im Gegensatz dazu sind die Leukodystrophien (globoidzellige Leukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie, Adrenoleukodystrophie, Morbus Pelizaeus-Merzbacher) durch ausgedehnte Zerstörungen der Marklager, also der weißen Substanz, gekennzeichnet, wobei die Ganglienzellen der grauen Substanz weitgehend ausgespart bleiben. Sowohl die Axone als auch die Markscheiden sind betroffen. Entsprechend kommt es früh zu motorischen Störungen, sowohl zu spastischen Symptomen als auch zu Reflexverlust, da sowohl das erste als auch das zweite motorische Neuron geschädigt sind. Demenz und zerebrale Anfälle treten dagegen erst in späteren Krankheitsstadien auf.

Gangliosidosen

Ganglioside sind zuckerhaltige Lipide. Als Komponenten von Plasmamembranen sind sie vorwiegend im Hirn angereichert. Das Stammgangliosid ist das GM₁-Gangliosid, aus dem durch Abspaltung von Zuckerresten weitere Ganglioside (GM₂-, GM₃-Ganglioside) entstehen. Eine Abbaustörung dieser Substanzen führt zu einem breiten Spektrum von Erkrankungen, wie z. B. GM₁-Gangliosidose, GM₂-Gangliosidose. Aufgrund eines Defekts in einem der zuckerspaltenden Enzyme reichert sich ein bestimmtes Gangliosid, z. B. das GM₂-Gangliosid bei der Tay-Sachs-Krankheit, in den Lysosomen an. Die Speicherkrankheit führt immer zu einer schweren Intelligenzstörung.

Die Ursache dieser Intelligenzstörung ist noch nicht völlig aufgeklärt. Man weiß, dass verschiedene Ganglioside die Funktion von Ionenkanälen und -pumpen in der Zellmembran unterstützen. Sie modulieren die intrazelluläre Signalverarbeitung und spielen wahrscheinlich eine wichtige Vermittlerrolle bei der Bahnung von Gedächtnisspuren im Gehirn. Es spricht vieles dafür, dass Ganglioside in den Informationsfluss an den neuronalen Synapsen modulierend eingreifen. So fördern sie das Freisetzen gebundener Kalziumionen, was zu einer Genaktivierung in der signalgebenden Nervenzelle führt. Dadurch kommt es zu einer Verstärkung der Rückkoppelung zwischen präsynaptischem und

postsynaptischem Neuron. Dies wiederum scheint die neurophysiologische Grundlage für eine Verbesserung von Lern- und Gedächtnisprozessen zu sein.

Die Gangliosidosen stellen eine Gruppe verschiedener Gangliosidspeicherkrankheiten dar. Die Einteilung erfolgt aufgrund der Art des gespeicherten Materials und nach dem zugrunde liegenden Enzymdefekt (■ Tab. 27.6).

GM₁-Gangliosidose Typ I (Morbus Landing)

■ Symptomatik

Von Geburt an kommt es zu einer progredienten schweren psychomotorischen Retardierung, zu Trinkproblemen mit Gedeihstörung, zu Ödemen und zu einer Hepatomegalie. Weitere Symptome sind Lumbalkyphose, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke und tonisch-klonische Anfälle.

■ Genese und soziale Bedeutung

Es findet sich eine autosomal-rezessiv vererbte Gangliosidspeicherung als Folge eines Defektes der β -Galaktosidase. Genlokus ist Chromosom 3p21.33. Da die Erkrankung auch pränatal diagnostizierbar ist, ist die medizinische Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung gegeben.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose erfolgt über den Nachweis des β -Galaktosidase-Defekts in Fibroblasten, Leukozyten und Urin. Im Knochenmarkpunktat finden sich vakuolisierte histiozytäre Zellen. – Bei juvenilen und adulten Formen der GM₁-Gangliosidose (Typ II und III) stehen zerebelläre Ataxien und eine Dysarthrie, schließlich spastische Lähmungen, Tremor und myoklonische Anfälle im Vordergrund. Die Demenz setzt später und verzögert ein; auch die Überlebenszeiten sind länger, bei der juvenilen Form 3–10 Jahre, bei der adulten Form mehr als 20 Jahre.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Die Überlebenszeit bei der infantilen Form ist etwa 1–2 Jahre.

GM₂-Gangliosidose Typ-I (Tay-Sachs-Krankheit)

■ Symptomatik

Die Inzidenz liegt bei 1:500.000; der Beginn im Alter von 3–6 Monaten mit Hyperakusis und Hypotonie. Zur Blindheit führende Retinaveränderungen (»kirschroter Fleck« in 95 % der Fälle) und der Verlust bereits erworbener psychomotorischer Kompetenzen nach dem 1.-Lebensjahr prägen das weitere Bild. Hinzu

■ Tab. 27.6 Einteilung der Gangliosidosen

Gangliosidose		Enzymdefekt
GM ₁ -Gangliosidose	Infantile Form Juvenile Form Adulte Form	β -Galaktosidase
GM ₂ -Gangliosidose	Morbus Sandhoff Morbus Tay-Sachs	Hexosaminidase A und B Hexosaminidase A

kommen fortschreitende Demenz, Tetraspastik, Myoklonien und epileptische Anfälle, häufig als BNS-(Blitz-Nick-Salaam-) Anfälle. Der Muskeltonus ist gesteigert, häufig zeigt sich eine Opisthotonushaltung.

■ Genese und soziale Bedeutung

Es liegt ein Defekt der Hexosaminidase A (β -N-Azetylgalaktosaminidase) vor. Genlokus ist Chromosom 15q23-q24. Da die Erkrankung pränatal diagnostiziert werden kann, ist die medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gegeben. Insofern es sich um ein rezessives Erbleiden handelt, ist die Wahrscheinlichkeit, gesunde Kinder zu bekommen, 75 %. Das Risiko dieser Kinder, selbst ein Kind mit einer Tay-Sachs-Krankheit zu bekommen, ist äußerst gering, wenn blutsverwandte Ehen vermieden werden.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis des Enzymdefekts in Serum, Leukozyten und Fibroblasten. Pränatale Diagnose aus den Amnionzellen ist möglich. Das EEG zeigt eine allgemeine Verlangsamung und hypersynchrone Aktivität. Als Morbus Sandhoff (Typ II) wird bei nichtjüdischen Rassen eine ähnlich verlaufende Krankheit beobachtet, die allerdings eine maximale Überlebenszeit von bis zu 3 Jahren aufweist. Bei der im 2.–6. Jahr beginnenden juvenilen Form (Typ III) werden zunächst eine Ataxie, dann zunehmende Spastizität, Sprachverlust und Tod zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr gesehen, während der Typ IV postpubertär bei normaler Intelligenz mit Ataxie und Beinkrämpfen eher blande verläuft.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Die Tay-Sachs-Patienten sterben in Dezerebrationsstarre im 2.–5. Lebensjahr.

Zerebrosidosen

Globoidzell-Leukodystrophie (Morbus Krabbe)

■ Symptomatik

Etwa ab dem 4./5. Lebensmonat, manchmal auch schon früher, besteht eine Hyperexzitabilität. Auf Geräusche, Berührung und Lichteinfall reagieren die Kinder mit Schreiattacken. Es kommt zum Verlust bereits erworbener psychomotorischer Fertigkeiten, zu Ernährungsproblemen, Erhöhung des Muskeltonus mit Opisthotonushaltung; schließlich Spastik, Rigidität, Dystonie und Ataxie, Taubheit und Amaurose. Die Rigidität kann in eine hypotone Form der ICP (»floppy infant syndrome«) übergehen.

■ Genese und soziale Bedeutung

Der Globoidzelleukodystrophie liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der lysosomalen Galaktosylzeramid- β -Galaktosidase zugrunde, weshalb es u. a. zu einer Galaktosylzeramid-speicherung in den Schwann-Zellen der peripheren und zentralen Markscheiden und in den Gliazellen des Gehirns (Globoidzellen) kommt. Pathogenetisch spielt die Speicherung von Psychosin die entscheidende Rolle, es ist zytotoxisch und zerstört die Oligodendrozyten, was für die rasch fortschreitende Hirnatrophie verantwortlich zu machen ist. Der Genlokus ist auf Chromosom

14q24.3-q32.1. Da die Erkrankung auch pränatal diagnostiziert werden kann (Nachweis des Enzymdefekts in den Amnionzellen), ist die Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung aus medizinischen Gründen geben.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Der Enzymdefekt ist im Serum, in den Leukozyten und in den Fibroblasten nachweisbar. Eine Hirnbiopsie (Globoidzellen = Oligodendrogliazellen, die das Zerebrosid speichern) ist heute zur Diagnose nicht mehr erforderlich. Differenzialdiagnostisch kann die metachromatische Leukodystrophie durch Bestimmung der Arylsulfatase A im Urin leicht ausgeschlossen werden.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Bei spätem Krankheitsausbruch ist ein Versuch mit Knochenmarktransplantation möglich. Es gibt drei Verlaufsformen: infantile, spätinfantile und juvenile. Erstere beginnt im 1. Lebensjahr. Der Tod erfolgt nach 1–2 Jahren durch rezidivierende Infekte oder zentrale Atemlähmung. Die beiden anderen Formen beginnen zwischen 1½ und 15 Jahren, der Verlauf ist entsprechend protrahierter.

Morbus Gaucher

Es handelt sich um eine autosomal vererbte Stoffwechselstörung, bei der ein Glukosylzeramid infolge eines Defektes der Glukozerebrosid- β -Glukosidase gespeichert wird. Der adulte Typ I ist die häufigste Sphingolipidose. Er geht ohne Beteiligung des Nervensystems einher. Die als Typ II beschriebene, infantile, akut neuropathische Form beginnt zwischen dem 3. und 18. Monat mit Hepatosplenomegalie und führt durch neurale Destruktion zu einer progredienten Demenz. Da auch die Lungen betroffen sind, kommt es frühzeitig zu Dyspnoe, Husten und entsprechenden Lungenveränderungen, die röntgenologisch nachweisbar sind. Der Typ III, der subakute juvenile neuropathische Typ, beginnt in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter.

■ Genese und soziale Bedeutung

Es liegt ein Defekt der Glukozerebrosid- β -Glukosidase vor, die auch in Amnionzellen nachweisbar ist. Somit ist also die pränatale Diagnose möglich. Genlokus ist Chromosom 1q21.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

In der Leber und im Knochenmark finden sich die für den Morbus Gaucher typischen Schaumzellen, die die gespeicherte Substanz enthalten. Der Nachweis des Enzymdefektes sichert die Diagnose.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Seit einigen Jahren werden an einigen Zentren Knochenmarktransplantationen durchgeführt mit dem Ziel einer Leber- und Milzverkleinerung. Ein vielversprechender Fortschritt ist die **Enzymsubstitution**: Die Glukozerebrosidase wurde biochemisch so modifiziert, dass sie von den Makrophagen mit hoher Affinität inkorporiert wird, was zu einem Abbau der dort gespeicherten Glykolipide führt. Bei den bisher behandelten Patienten kam es innerhalb von wenigen Mo-

naten zu einer Rückbildung der Leber- und Milzvergrößerung und zu einer Normalisierung des Blutbildes. Die empfohlene Dosis des Enzympräparates (Algluzerase) liegt bei 60 IE/kg KG in 2-wöchigen Abständen. Das Präparat wird aus menschlicher Plazenta gewonnen. Leider ist die Enzymersatztherapie nur bei Typ I, der adulten Form, erfolgreich. Vielversprechend ist auch eine **Gentherapie**: Bislang ist es bei einem Patienten mit Morbus Gaucher gelungen, das fehlende Gen in die defekten hämatopoetischen Stammzellen zu übertragen. Die Prognose ist sehr ernst. Die Überlebenszeit liegt zwischen 1 Monat und 2 Jahren.

Niemann-Pick-Krankheit

Bei der Niemann-Pick-Krankheit gibt es vier Unterformen, Typ A, B, C und D. Es handelt sich um autosomal-rezessiv vererbte Lipidspeicherkrankheiten mit Hepatosplenomegalie und ohne Beteiligung des ZNS. Typ A und B liegt ein autosomal-rezessiver Defekt der Sphingomyelinase zugrunde. Typ A geht mit einer schweren progredienten ZNS-Beteiligung im Säuglingsalter und rascher Progredienz einher. Beim Typ B fehlen gravierendere ZNS-Symptome.

Metachromatische Leukodystrophie

■ Symptomatik

Als **Morbus Greenfield** beginnt die spätinfantile Form Typ 1 im 1.–2. Lebensjahr mit Ataxie, Muskelhypotonie und progressivem Verlust bereits erworbener psychomotorischer Fähigkeiten; später führt das klinische Bild zur Demenz, Krämpfen, Entmarkungsspastizität und Bulbärparalyse bei infauster Prognose (Überlebenszeit 10 Jahre). Der seltene juvenile Typ II (**Morbus Scholz**) zeigt sich im Schulalter durch mangelnde Konzentration, bizarres Verhalten und Ataxie bei langsamer Verschlechterungstendenz. Die Persönlichkeitsveränderung einer postpubertären dritten Form ähnelt der bei schizophrener Psychose.

■ Genese und soziale Bedeutung

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD-Sulfatidlipidosis) beruht auf einem Defekt der Arylsulfatase A (Sulfatidase) mit Speicherung eines Galaktozerebrosids. Eine pränatale Diagnose ist möglich, daher ist die medizinische Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung gegeben.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Im Serum und Urin ist die Aktivität der Arylsulfatase A stark vermindert oder nicht mehr nachweisbar. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis der verminderten oder fehlenden Aktivität der Arylsulfatase A in Leukozyten oder Fibroblasten. Die Diagnose wird weiter gesichert durch Kernspintomografie und den Nachweis der Akkumulation von Sulfatiden. Pränatal kann der Enzymdefekt in den Amnionzellen nachgewiesen werden.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Die Prognose ist ungünstig. Die Kinder sterben zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr.

Einen zusammenfassenden Überblick über die lysosomalen Speicherkrankheiten gibt [Tab. 27.7](#).

Störungen des Nukleotidstoffwechsels

Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Symptomatik

Es handelt sich um eine seltene X-chromosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit mit Hyperurikämie und vermehrter Harnsäureausscheidung im Urin. Es erkranken also nur Jungen. Die Inzidenz liegt bei 1:380.000. Der Krankheitsbeginn liegt etwa im 3.–4. Lebensmonat. Es macht sich eine psychomotorische Retardierung bemerkbar. Weitere Symptome sind Muskeldystonie, Spastik und Choreoathetose. Hervorstechendes klinisches Symptom sind die erheblichen Selbstverstümmelungen, die sich die Kinder zufügen: Sie beißen sich Teile der Lippen und Finger ab, zerstören sich Nase und Ohren durch Zerkratzen [Abb. 27.1](#)). Diese Automutilationen wirken dranghaft und zwanghaft. Die Schmerzempfindung scheint herabgesetzt. Häufig kommt es zusätzlich zu Aggressionen gegenüber anderen Personen. Ältere Kinder zeigen Tophi, eine Gichtarthritis und Harnsäuresteine.

■ Genese und soziale Bedeutung

Ätiologisch liegt dem Lesch-Nyhan-Syndrom eine fehlende oder stark erniedrigte Aktivität der Hypoxantin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) zugrunde. Durch diesen Enzymdefekt kommt es regulativ zu einer vermehrten Harnsäuresynthese mit konsekutiver Hyperurikämie und vermehrter Harnsäureausscheidung im Urin. Der HGPRT-Defekt hat negative Auswirkungen auf den Dopaminstoffwechsel in den Basalganglien. Der Enzymdefekt ist auch pränatal nachweisbar, sodass aus medizinischen Gründen die Schwangerschaftsunterbrechung möglich ist. Genloкус ist Xq26-26.2.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose geschieht durch den Nachweis der erhöhten Harnsäurekonzentration im Serum (>6 mg/dl bei Säuglingen und



■ **Abb. 27.1** Selbstinduzierte Verletzungsfolgen im Gesicht eines 9-jährigen Jungen mit Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Tab. 27.7 Übersicht über lysosomale Speicherkrankheiten, die zur Demenz führen. (Mod. nach Beaudet 1989)

Krankheitsbezeichnung	Manifestationsalter	Enzymdefekt Genlokus	Gespeicherte Substanz	Neurologische Symptome	Leber und/oder Milzvergrößerung	Skelettdysplasie	Ophthalmologische Symptome	Hämatologische Symptome	Vererbung	Besonders kennzeichnende Symptome
GM1-Gangliosidose	Infantil (Geburt) juvenil, (6–20 J.) adult	β-Galaktosidase 3p 21.33	GM1-Gangliosid, Glykoprotein, Keratansulfat	Geistige Retardierung, epileptische Krämpfe, Erblindung, später bei den juvenilen Formen, unterschiedlich bei Erwachsenen	++++ Weniger bei der juvenilen, unterschiedlich bei der adulten Form	+++ Unterschiedlich bei juveniler und adulten Form	Kirschroter Fleck bei 50 % der infantilen Formen, Hornhauttrübung unterschiedlich, aber ausgeprägter bei Erwachsenen	Schaumzellen, Vakuolierte Lymphozyten	AR	Grobe Gesichtszüge, Ödeme, Makroglossie, frühe Erblindung bei der juvenilen Form; bei Erwachsenen oft spondyloepiphyseale Dysplasie
Tay-Sachs und Varianten, GM2-Gangliosidose	Infantil (3–6 Mo.), juvenil, adulte Formen	Hexosaminidase-A 15q 23-24	GM2-Gangliosid	Geistige Retardierung, epileptische Krämpfe, Erblindung, später bei der juvenilen Form	0	0	Kirschroter Fleck bei der infantilen, selten bei der juvenilen Form	0	AR	Makrozephalie, Hyperakusis bei der infantilen Form; gehäuft bei Ashkenasi-Juden
Sandhoff GM2-Gangliosidose	Infantil (3–6 Mo.)	Hexosaminidase A und B 5q11	GM2-Gangliosid, Globosid	Geistige Retardierung, epileptische Krämpfe, Erblindung	0	0	Kirschroter Fleck	0	AR	Makrozephalie, Hyperakusis, viszerale Histiolytose
M. Krabbe, Glaktosylzeramidocerebrosidase	Infantil (2–6 Mo.), später Beginn	Galaktosylceramid-β-Galaktosidase 14q 24.3-32.1	Galaktosylcerebrosid, Psychosin	Geistige Retardierung, Leukodystrophie; unterschiedlich bei spätem Beginn	0	0	Optikusatrophie	0	AR	Extreme Reizbarkeit, Liquoreiweiß↑, Fieber, »Globoidzell«-Neuropathologie
Metachromatische Leukodystrophie, Sulfatlipidose	Spätinfantil (1–4 J.), juvenil (4–20 J.), adult	Acrylsulfatase-A (Zerebroidsulfatase) 22q13.31	Glaktosylsulfatide	Geistige Retardierung, Leukodystrophie; Psychose und Demenz bei Erwachsenen	0	0	Optikusatrophie, weniger bei den juvenilen und adulten Formen	0	AR	Liquoreiweiß↑ und frühe Gangstörung bei spätinfantiler Form; periphere Neuropathie
M. Niemann-Pick, Sphingomyelinlipidose	Infantil-neuropathisch (1–4 Mo.), Später Beginn neuropathisch, viszeral	Sphingomyelinase (Typ A, B) 11p15	Sphingomyelin (Typ-A, B) Cholesterin (Typ-C, D)	Geistige Retardierung, Ataxie und epileptische Krämpfe bei neuropathischen Formen	++++ Weniger ausgeprägt bei den Formen mit spätem Beginn	0	Makuladegeneration und kirschroter Fleck bei neuropathischen Formen	Typische Schaumzellen, Vakuolierte Lymphozyten	AR	Lungeninfiltrate, bräunliche Haut, infantile neuropathische Form gehäuft bei Ashkenasi-Juden, »sea blue histiocytes«

M. Gaucher, Glukosylzeramidlipidose	Infantil (1–12 Mo.), juvenil (2–6 J.), adult	Glukosylzeramidase 1q21	Glukozerebrosid	Geistige Retardierung, spastische, später schlaffe Ataxie bei der juvenilen, keine neurologischen Symptome bei der adulten Form	++++ Hypersplenismus häufig	++	Gewöhnlich normal	Typische Schaumzellen	AR	Zur adulten Form gehören erhöhte saure Phosphatase und pathologische Frakturen; gehäuft bei Ashkenasiden
Fukosidose	Infantil (3–12 Mo.), juvenil	α-L-Fucosidase	Glykopeptide, Glykolipide, Oligosaccharide	Demenz	++	++	Abnorme Retinengefäße	Vakuolisierte Lymphozyten, Schaumzellen	AR	Grobe Gesichtszüge, erhöhte Schweißelektrolyte; Angiokeratom bei der juvenilen Form
Mannosidose	Infantil (6–18 Mo.), leichtere Form	α-Mannosidase	Oligosaccharide	Demenz ++	+++	++	Katarakte, Hornhauttrübung	Vakuolisierte Lymphozyten, Granulierte Neurotophile	AR	Grobe Gesichtszüge, vergrößerte Zunge
M. Hurler, Mukopolysaccharidose I	Infantil (6–12 Mo.)	α-L-Iduronidase 4p16.3	Dermatansulfat, Heparansulfat	Geistige Retardierung	+++	++++	Hornhauttrübung	Granulierte Lymphozyten	AR	Grobe Gesichtszüge, kardiovaskulärer Befall, Gelenksteife
M. Hunter, Mukopolysaccharidose II	Schwere infantile Form (6–12 Mo.), leichte juvenile Form	Iduronatsulfatase Xq28	Dermatansulfat, Heparansulfat	Geistige Retardierung geringer bei der leichteren Form	+++	++++	Netzhautdegeneration, keine nennenswerte Hornhauttrübung	Granulierte Lymphozyten	X	Grobe Gesichtszüge, kardiovaskulärer Befall, Gelenksteife
Sanfilippo Mukopolysaccharidose III	Typ A	Heparan-N-sulfatase (Heparansulfatsulfamidase) 17q25	Heparansulfat	Schwere Demenz, Krampfanfälle, Erethie, leichte Dysmorphie	+	+	0	Granulierte Lymphozyten	X	Leicht vergrößerte Gesichtszüge
Sialidose (Mukopolidose I)	Kongenital, infantil, juvenil	Glykoprotein-Neuraminidase (Sialidase)	Sialyloligosaccharide	Geistige Retardierung, Myoklonus, Kirschroter Fleck in Makulagegend	++ Weniger bei der späten Form	++ Weniger oder fehlend bei später Form	Kirschroter Fleck	Vakuolisierte Lymphozyten	AR	MPS-Phänotyp außer beim »Kirschroten Fleck-Myoklonussyndrom«
Mukopolidose II (Xl-cell-disease«)	Infantil (0–3 Mo.)	UDP-N-acetylglucosamin (GlcNAc1-phosphotransferase) 6p21.3	Glykoproteine, Glykolipide	Geistige Retardierung	0/+	+++	Hornhauttrübung	Vakuolisierte und granulierte Neutrophile	AR	Grobe Gesichtszüge, Einschlüsse in kultivierten Fibroblasten, normale Mukopolysaccharidurie

Tab. 27.7 (Fortsetzung)

Krankheitsbezeichnung	Manifestationsalter	Enzymdefekt Genlokus	Gespeicherte Substanz	Neurologische Symptome	Leber und/oder Milzvergrößerung	Skelettdysplasie	Ophthalmologische Symptome	Hämatologische Symptome	Vererbung	Besonders kennzeichnende Symptome
Mukopolidose-III (Pseudo-Hurler)	Spätkindlich (>2 J.)	4q21-23	Glykoproteine, Glykolipide	Leichte geistige Retardierung	0	+++	Hornhauttrübung	Vakuolisierte Plasmazellen	AR	Große Gesichtszüge, Einschlüsse in kultivierten Fibroblasten, Gelenkkontrakturen, Herzklappenkrankung, normale Mukopolysaccharurie
Mukopolidose-IV	Infantil	Gangliosidneuramidase	Verschiedene Mukolipide	Geistige Retardierung	0	0	Hornhauttrübung, Netzhautdegeneration	0	AR	Diagnose fußt auf Elektronenmikroskopie, gehäuft bei ashkenasischen Juden
Neuronale Zeroidlipofuszinose	Spätkindlich, juvenil, adult	Unterschiedliche Enzymdefekte und Genloci	Zeroidlipofuszin	Schwere Demenz, epileptische Anfälle, Ataxie, Athetose, Pyramidenbahnzeichen	0	0	Optikusatrophie, Makuladegeneration, Retinopathie pigmentosa	Vakuolisierte Lymphozyten	AR	Elektronenmikroskopie: Nachweis von Lipofuscin in Fibroblasten

AR autosomal rezessiv; X X-chromosomal rezessiv; 0 nicht vorhanden

>8 mg/dl bei älteren Kindern). Der Enzymdefekt der HGPRT lässt sich in Erythrozyten, Fibroblasten und Amnionzellen bestimmen. Eine pränatale Diagnose ist möglich.

■ Therapie und Prognose

Eine erfolgreiche Behandlung der neurologischen Symptome ist bisher nicht möglich. Die Harnsäureabladungen lassen sich dagegen durch Allopurinol beeinflussen (Dosis: zwischen 150 und 250 mg/Tag). Dadurch lassen sich die Gelenkbeschwerden bessern, und es wird der Nierensteinbildung vorgebeugt. Die Selbstverstümmelungstendenzen sollten verhaltenstherapeutisch und medikamentös (atypische Neuroleptika) angegangen werden. Die Prognose wird durch das Auftreten sekundärer Faktoren bestimmt (Infektionen, Nierenkomplikation).

Peroxisomale Störungen

■ Symptomatik

Zu den häufigsten klinischen Bildern zählt die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD; Inzidenz: 1:20.000 Jungen).

Klinisch relevante Erkrankungen der Peroxisomen

1. Peroxisomale Störungen mit Ausfall einzelner Enzyme
 - X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD)
 - Klassischer Morbus Refsum
 - Adrenomyeloneuropathie
 - Pseudo-Zellweger-Syndrom
2. Generalisierte peroxisomale Störungen
 - Zellweger-Syndrom (zerebrohepatorenales Syndrom; CHRS)
 - Neonatale Form der ALD
 - Rhizomele Form der Chondrodysplasia punctata
 - Infantiler Morbus Refsum

Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) beginnt im 3.–5. Lebensjahr mit Bauchschmerzen, Nebennierenrindenerkrankungen, Hyponatriämie, Hypoglykämie, Hyperkaliämie, Dyspigmentierungen der Haut und nachlassender geistiger Leistungsfähigkeit, schließlich treten Sprachstörungen und Demenz, später neurologische Ausfälle, Optikusatrophie, Hörstörungen hinzu. Genlokus ist Chromosom Xq28.

Der Morbus Refsum beginnt im 1. oder 2. Lebensjahrzehnt mit Nachtblindheit und Retinitis pigmentosa. Der Verlauf ist langsam progredient, es kommt zu einer zerebellären Ataxie, zur Gesichtsfeldeinengung und zu einer Polyneuropathie.

Das Auftreten einer schweren Hypotonie, von Krampfanfällen ab der 1. Lebenswoche, Lebervergrößerung, Retinopathie und Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit und kraniofazialen Dysmorphien bei progressiver psychomotorischer Retardierung sind typisch für ein Zellweger-Syndrom oder eine andere Peroxisomopathie.

■ Genese und soziale Bedeutung

Es handelt sich um Störungen der Peroxisomen (»micro-bodies«), subzellulärer Organellen, die u. a. für den Fettsäurestoffwechsel und die Gallensäuresynthese verantwortlich sind. Die oben (► Übersicht »Klinisch relevante Erkrankungen der Peroxi-

somen«) unter 1. aufgeführten peroxisomalen Störungen beruhen auf einem Defekt der Oxidation langkettiger Fettsäuren, die unter 2. genannten Störungen sind multiple peroxisomale Funktionsstörungen (z. B. Störungen der Phytansäureoxidation beim Morbus Refsum).

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Hyperbilirubinämie, Transaminasenanstieg und Hypoprophthombinämie sind laborchemisch hinweisende Parameter. Im Serum sind die Spiegel der sehr langkettigen Fettsäuren (VLCFA) erhöht, beim Morbus Refsum die Phytansäure. Pränatale Diagnosen sind möglich.

■ Therapie

Beim Morbus Refsum ist eine früh beginnende phytansäurearme Diät angezeigt. In frühen Stadien der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie ist eine Knochenmarktransplantation erfolgversprechend.

Störungen des Metallstoffwechsels

Es gibt zwei Syndrome, die durch Störungen des Kupfertransports bedingt sind und mit einer Oligophrenie einhergehen: das Menkes-Syndrom und der Morbus Wilson.

Das **Menkes-Syndrom** ist eine sehr seltene (Häufigkeit: 1:350.000 Geburten), X-chromosomal vererbte Störung mit frühen schweren neurologischen Veränderungen, Hypopigmentierung, Haarveränderungen und Hypothermie. Genlokus ist Chromosom Xq12-13. Von größerer Bedeutung ist jedoch der **Morbus Wilson**, der autosomal-rezessiv vererbt wird.

Hepatolentikuläre Degeneration (Morbus Wilson)

■ Symptomatik

Die Inzidenz wird auf 1:30.000 geschätzt. Homozygote Patienten erkranken ab dem 2. Lebensjahr mit hepatischen, ab dem 5. Lebensjahr mit neuropsychiatrischen Symptomen; heterozygote Träger bleiben beschwerdefrei. Der Krankheitsbeginn ist in der Regel uncharakteristisch.

Die **klinischen Symptome** sind hinsichtlich Zeitpunkt und Ausmaß des Eintretens interindividuell unterschiedlich. Im Vordergrund stehen hepatische, neuropsychiatrische Symptome und der Kayser-Fleischer-Ring. Eine hämolytische Anämie kann ebenfalls Erstsymptom sein. Das durchschnittliche Manifestationsalter ist 16 Jahre. Die **Lebersymptome** umfassen das ganze Spektrum von der asymptomatischen Hepatomegalie bis zur akuten und chronischen Hepatitis oder gar bis zum fulminanten Leberversagen und Zirrhose. Im weiteren Verlauf kommt es zu Zeichen der Leberinsuffizienz (Spidernaevi, Aszites, Hepatosplenomegalie, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Hämatemesis, Anämie, Leukämie und Thrombopenie).

Auch das Spektrum der **neuropsychiatrischen Störungen** ist breit. Leistungsabfall, Konzentrationsschwächen, Koordinationsstörungen und Störungen des extrapyramidalen Systems sowie Schädigungen der Basalganglien können einzeln oder zusammen ebenso das Bild der Erkrankung prägen wie Erkrankungen, die von Schizophrenie und manisch-depressiver Psychose nicht zu unterscheiden sind. Eine der Manifestationsformen

ist die Demenz. Einen Schwerpunkt der Manifestationen machen Bewegungsstörungen aller Art, z. B. Gangstörungen, Sprech- und Schluckstörungen, Ataxie und Rigidität, aus. Bei dem häufigen Auftreten der Erkrankung im Jugendalter wird oft zunächst ein Leistungsabfall in der Schule beobachtet, wozu Verhaltensstörungen und Änderungen der Persönlichkeit hinzukommen können.

■ Genese und soziale Bedeutung

Dem Morbus Wilson liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Störung der Kupferausscheidung und der Kupferspeicherung zugrunde. Infolgedessen kommt es zu einer exzessiven Speicherung dieses Metalls in parenchymalen Organen. Normalerweise werden über 90 % des Serumkupfers an das Zäruoplasmin gebunden, das jedoch beim Morbus Wilson erniedrigt ist. Genlokus ist Chromosom 13q4.3-21.1.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Pathognomonisch für den Morbus Wilson ist der **Kayser-Fleischer-Ring**, von grün-brauner Farbe. Er entsteht durch Einlagerung von Kupfer in die Descemet-Membran. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt einen braun-gelben, braun-grünlichen Ring, der limbusnahe gelegen ist. Seine Anwesenheit bei neuropsychiatrischen Störungen beweist den Morbus Wilson. Im Blut ist der Zäruoplasminspiegel deutlich herabgesetzt, meist unter 10 mg/dl (Norm: 30 mg/dl). Das Kupfer im 24-h-Urin ist in 95 % der Fälle höher als 40 µm und steigt auch wesentlich stärker an, unter Umständen bis zu Werten von 5000 µm/24 h. Die Kupferausscheidung in der Galle ist bei erkrankten Individuen auf die Hälfte des Normwertes herabgesetzt; dadurch kommt es zu einer Retention des Kupfers in der Leber und zu Ablagerungen in Gehirn, Auge und Erythrozyten.

Der Mechanismus, durch den Kupfer Leber und Hirn schädigt, ist nicht exakt bekannt, doch dürfte die Bindung des Kupfers an Proteine ausschlaggebend sein. Bei Hirnbeteiligung weist der pathologisch-anatomische Befund neuronale Nekrosen mit Bildung von Pseudozysten – insbesondere in den Basalganglien – auf, was die Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems erklärlich macht. Der Befall von Leber und Basalganglien führte auch zu der Bezeichnung »hepatolentikuläre Degeneration«.

Differenzialdiagnostisch ist zu bedenken, dass auch bei chronischen Hepatitiden und bei biliären Leberzirrhosen erniedrigte Zäruoplasminspiegel, eine vermehrte Kupferausscheidung im Urin und ein erhöhter Kupfergehalt der Leber vorkommen können. In differenzialdiagnostischer Hinsicht muss auch eine Hallervorden-Spatz-Erkrankung ausgeschlossen werden, die familiär gehäuft auftritt, selten ist, im Kindesalter oder in der Adoleszenz beginnt und durch extrapyramidal-motorische Störungen, Rigidität, Choreoathetose, Torsionsdystonie, gelegentlich Kleinhirnrindentaxie, Sprachzerfall und Demenz gekennzeichnet ist.

■ Therapie und Prognose

Das Mittel der Wahl ist oral verabreichtes D-Penizillamin in einer Dosierung von 1 g/Tag. D-Penizillamin muss lebenslang eingenommen werden, es bindet Kupfer und führt zu einer Entleerung der Speicher und Korrektur der Kupferbilanz. Nach Entlee-

rung der Kupferspeicher kann die Dosis auf 0,75 g/Tag gesenkt werden, manchmal sind jedoch Dosen von 2 g täglich notwendig. Gleichzeitig sollte 10–25 mg Vitamin B₆ verordnet werden, wegen der Antipyridoxinwirkung von D-Penizillamin. Bei fortgeschrittenem Morbus Wilson ist zusätzlich die Gabe von Zinksulfat (150 mg/Tag) zu erwägen, das die Kupferresorption im Darm hemmt und somit die Entkupferung des Organismus durch D-Penizillamin wirksam unterstützt. Unbehandelt verläuft die Krankheit stets tödlich. Setzt die Therapie rechtzeitig ein, lassen sich Organschäden verhindern.

Störungen des Hormonstoffwechsels

Hierzu gehören die Hypothyreose, der endemische Kretinismus, Störungen des Nebenschilddrüsenstoffwechsels und der Diabetes insipidus renalis und centralis. Wegen ihrer Bedeutung soll nur auf die ersten beiden Krankheitsbilder eingegangen werden.

Hypothyreose

■ Symptomatik

Die Hypothyreose gehört mit einer Inzidenz von 1:3500 zu den häufigsten Stoffwechselstörungen des Neugeborenen. Unbehandelt führt sie über mehrere Stadien zu schweren neurologischen und psychomotorischen Behinderungen. Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch einen Ikterus prolongatus, Makroglossie, vorgewölbtes Abdomen, Hautvergrößerung, zentralnervöse Irritabilität, Makrozephalie, Minderwuchs, Skelettreifungsstörungen und Muskelhypotonie. Das Neugeborene fällt bereits durch Trinkschwäche, Müdigkeit, trocken-heiseres Schreien auf. Obstipation, struppiges Haar, Hypothermie, Bradykardie und klaffende Schädelnähte vervollständigen das Symptombild. Es kommt zu einer allgemeinen psychomotorischen Retardierung.

■ Genese und soziale Bedeutung

Die Ursachen sind vielfältig. Die **primäre Hypothyreose** ist durch eine Aplasie bzw. Hypoplasie der Schilddrüse, einen endemischen Kretinismus (Jodmangel), eine Störung des Hormonmetabolismus oder eine mütterliche pränatale Medikamenteneinnahme bedingt. Die **erworbene Hypothyreose** ist bedingt durch einen TSH-(Thyreoid-stimulation-Hormon-)Mangel (sekundäre Hypothyreose), postinfektiös (z. B. nach Hashimoto-Thyreoiditis), postoperativ oder durch einen TRH-(Thyreotropin-releasing-Hormon-)Mangel (tertiäre Hypothyreose). Der Hormonmangel führt offenbar unmittelbar nach der Geburt zu einer beeinträchtigten Dendritenausreifung der Hirnrinde mit entsprechender Störung der Synapsenbildung.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Laborchemisch sind die entsprechenden Schilddrüsenhormonwerte zu untersuchen. Es besteht eine Anämie und Hypercholesterinämie. Röntgenologisch sind ein verringertes Knochenalter, eine verzögerte Epiphysenbildung, Hüftkopfanomalien, ein verspäteter Fontanellenschluss und eine Sellavergrößerung diagnostizierbar. Zum Ausschluss einer Athyreose bzw. Schilddrüsenektomie wird heute in erster Linie eine ⁹⁹Tc-Szintigrafie durchgeführt. Das EKG ist durch eine generalisierte Niederspannung, das EEG durch eine Abflachung der Potenziale, diffuse Dysrhythmien und

das Fehlen sog. Schlafspindeln im 24-h-EEG gekennzeichnet. Differenzialdiagnostisch ist u. a. an eine Trisomie 21 zu denken.

■ Therapie und Prognose

Frühestmöglich sollten Substitutionen durch L-Thyroxin oral unter regelmäßiger Kontrolle der T_4 -/ T_3 -Spiegel im Serum vorgenommen werden. Hinweiszeichen für Überdosierungen sind Diarrhö, allgemeine Unruhe, Schlafstörungen, Wärmetoleranz und Arrhythmien.

Die Prognose ist bei Früherkennung gut. Einmal eingetretene strukturelle Veränderungen sind allerdings irreversibel. Bei zu spät einsetzender Therapie kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten psychomotorischen Retardierungen.

Endemischer Kretinismus

■ Symptomatik

Der endemische Kretinismus kommt in Regionen mit sehr stark erniedrigten Jodwerten in Trinkwasser und Nahrung vor. In ausgeprägter Form kommt es zu schweren psychomotorischen Entwicklungsrückständen, zu Hör- und Sprechstörungen, Ataxie, Gangstörungen, Augenanomalien und Spastizität bei dysproportioniertem Minderwuchs.

■ Genese und soziale Bedeutung

Durch den schweren Jodmangel wird eine ausreichende fetale Thyroxinsynthese verhindert, sodass die betroffenen Kinder bereits bei der Geburt eine Struma aufweisen.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Schilddrüsenhormone im Serum sind häufig normal, die T_4 -Spiegel können erniedrigt, das TSH erhöht sein. In differenzialdiagnostischer Hinsicht ist an eine Niemann-Pick- und eine Hallervorden-Spatz-Erkrankung zu denken.

■ Therapie und Prognose

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist wegen der schweren pränatalen Schädigung nur bedingt erfolgreich. Die Prognose ist ungünstig, die psychomentele Entwicklung ist stark beeinträchtigt, die Lebenserwartung ist herabgesetzt.

27.8.2 Chromosomenstörungen

Chromosomenaberrationen gehen, soweit sie nicht zur Letalität führen, fast immer mit Intelligenzstörungen verschiedensten Ausmaßes einher. Zahlenmäßig spielen sie eine größere Rolle als die metabolischen Gendefekte. Die häufigsten Chromosomenaberrationen sind das Down-Syndrom (Trisomie 21; Häufigkeit 1:600 Geburten) und die Anomalien der Geschlechtschromosomen (bei männlichen Neugeborenen beträgt die Frequenz der X-chromosomalen Anomalien 1:300, bei weiblichen 1:700 bis 1:800).

Die **Anomalien** zeigen sich am häufigsten in Form von Änderungen der Chromosomenzahl (numerische Chromosomenaberration). Es kann der gesamte Chromosomensatz vervielfacht sein (Triploidie, Tetraploidie etc.), und es können einzelne Chromosomen oder Chromosomenteile überzählig sein (Trisomie)

oder fehlen (Monosomie). Jede Körperzelle hat normalerweise 44 Körperchromosomen (Autosomen) und 2 Geschlechtschromosomen (weiblich XX, männlich XY); die eine Hälfte (je 23) des Chromosomensatzes stammt vom Vater, die andere von der Mutter. Beide Chromosomensätze sind also paarig vorhanden (Diploidie). Nur die reifen Keimzellen (Gameten), die aus den diploiden unreifen Geschlechtszellen bei der Reduktionsteilung entstehen, haben einen einfachen Chromosomensatz; sie sind also haploid. Die Chromosomen werden bei der Analyse der Größe nach paarweise geordnet und nummeriert. Entsprechend der Nummerierung spricht man dann z. B. von der Trisomie 21 (d. h., das Chromosom Nr. 21 ist 3-fach vorhanden) oder von der Deletion des kurzen Arms vom Chromosom Nr. 5 (Kürzel: 5p).

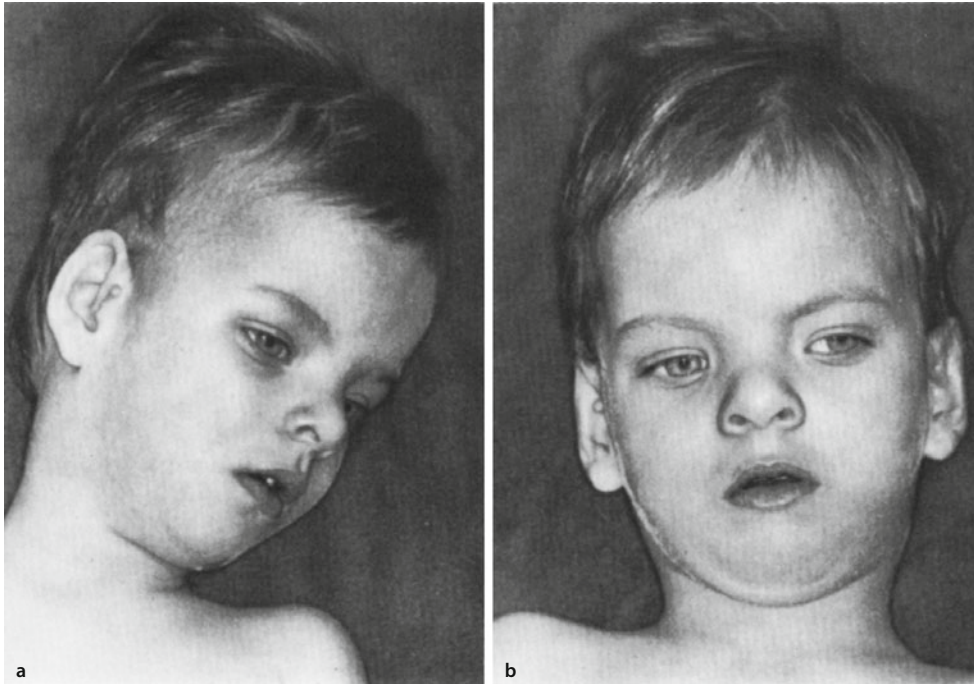
Es kann auch zu einer **Änderung der Chromosomenstruktur** kommen, z. B. durch Translokation (Verschmelzung von Chromosomen oder Chromosomenteilen) oder durch Ringbildung (»Zusammenwachsen« von zwei Chromosomenenden). So sind Ringbildungen, z. B. des Chromosoms 1, 13–15 und 17–18, bekannt, die eine günstigere Lebenserwartung als die Trisomie der Gruppe 13–15 und 17–18 haben. Sie führen zu Schwachsinn wechselnden Grades mit Mikrozephalie, Mikrophthalmie und anderen Missbildungen von ZNS, Niere und Geschlechtsorganen. Autosomale Aberrationen sind etwa doppelt so häufig wie geschlechtschromosomale Aberrationen (etwa 0,2 % aller Neugeborenen). Sie gehen jedoch mit sehr viel stärkeren körperlichen und geistigen Defekten einher, entsprechend höher ist auch die Letalität. So ist auch die Lebenserwartung der Trisomie 13–15 (Patau-Syndrom) und der Trisomie 17–18 (Edwards-Syndrom) sehr niedrig, 90 % der Fälle sterben vor Vollendung des 1. Lebensjahres. Sie gehen mit hochgradigen Hirnschädigungen und multiplen Missbildungen anderer Organe einher.

Autosomale Aberrationen

Cri-du-Chat-Syndrom

Ein charakteristisches Deletionssyndrom stellt die Monosomie 5p dar, das sog. Cri-du-Chat-Syndrom (Katzenschrei-Syndrom). Es stellt eine seltene autosomale Strukturaberration dar, die durch das Fehlen des kurzen Arms (oder eines Teiles desselben) des Chromosoms 5 (5p) gekennzeichnet ist. Die Häufigkeit liegt bei 1:10.000–50.000 Neugeborenen. Das typische Merkmal ist das katzenschreiähnliche, heisere Schreien des Neugeborenen, das durch eine Larynxanomalie bedingt ist. Weitere Kennzeichen sind rundes flaches Gesicht (»Mondgesicht«) mit Hypertelorismus, Epikanthus, niedrige, breite Nasenwurzel, Mikrozephalie, Mikrognathie, tief sitzende Ohren, präaurikuläre Anhängel (■ Abb. 27.2), kurze Metakarpalia und Metatarsalia sowie Klinodaktylie. Im späteren Alter finden sich eine Skoliose und ein gespaltener hoher Gaumen. Bei der typischen Form besteht eine schwere geistige und körperliche Retardierung, es erfolgt keine Sprachentwicklung und das Laufenlernen ist verspätet. Die Lebenserwartung ist gesenkt, einige Patienten überleben bis zum Alter von 50–60 Jahren; die meisten sterben im 3.-4. Lebensjahrzehnt infolge einer Kachexie; bei zusätzlich bestehenden Herzfehlern schon früher.

Während Aberrationen im distalen Teil des Chromosoms 5p15.2 zu einer schweren geistigen Behinderung führen, gehen entsprechende Deletionen außerhalb des kritischen Be-



■ **Abb. 27.2a,b** 2-jähriges Mädchen mit Cri-du-Chat-Syndrome. (Aus Stengel-Rutkowski u. Murken 1978)

reichs zwar mit der typischen Katzenschrei-Symptomatik, nicht aber mit schweren intellektuellen Beeinträchtigungen einher, so dass hier die Prognose günstiger ist (Cornish u. Bramble 2002). Eine sorgfältige molekularbiologische Differenzierung der verschiedenen 5p-Deletionen ist also notwendig. So konnte inzwischen gezeigt werden, dass die typischen Katzenschrei-Symptome auf Aberrationen im proximalen Teil von Chromosom 5p15.3 zurückgehen, die Sprachverzögerung aber auf Veränderungen im distalen Teil von Chromosom 5p15.3 beruht.

➤ **Bei den betroffenen Kindern ist vorwiegend die expressive Sprache betroffen, während die rezeptiven Sprachfertigkeiten (Sprachverständnis!) besser ausgeprägt sind!**

Kinder mit der atypischen Form der Katzenschrei-Krankheit weisen leichtere intellektuelle Beeinträchtigungen auf, der IQ bewegt sich häufig sogar im Normbereich. Allerdings zeigen diese Kinder die beschriebenen Sprachstörungen, wenn auch in geringerer Ausprägung.

Typische Verhaltensstörungen beim Katzenschrei-Syndrom sind: selbstverletzendes Verhalten, insbesondere Kopfschlagen und Sich-selbst-Beißen. Das stereotype und selbstverletzende Verhalten bleibt bis ins Erwachsenenalter bestehen.

Down-Syndrom

■ Symptomatik

Neben dem Fragilen-X-Syndrom stellt das Down-Syndrom, die Trisomie 21, die häufigste mit Oligophrenie einhergehende Chromosomenaberration dar.

Das Neugeborene zeigt folgende 10 Kardinalsymptome:

- Fehlender Moro-Reflex
- Muskelhypotonie
- Flaches Gesichtsprfil
- Schräg stehende Augenfalten
- Dysplastische Ohren
- Verdickte Nackenhaut
- Typische 4-Finger-Linie
- Hyperflexibilität
- Dysplastisches Becken
- Dysplastische Mittelphalanx des 5. Fingers

Typisch für das Down-Syndrom beim Kind sind folgende Kennzeichen (■ Abb. 27.3 u. Abb. 27.4): charakteristischer Gesichtsausdruck mit schräg nach außen oben verlaufender Lidachse, sichelförmiger vertikaler Lidfalte über dem nasalen Augenwinkel (Epikanthus), Hypoplasie der Iris mit Brushfield-Flecken, große Zunge, Wangenrötung, kleine Nase, Bildungsanomalien der Ohrmuschel, Brachyzecephalie, Vierfingerfurche der Hände. Die Hände sind plump, der 5. Finger ist im Mittelglied verkürzt, sehr charakteristisch sind die Überstreckbarkeit der Gelenke und der deutlich verminderte Muskeltonus; die Haut ist rau und trocken. Häufig kommen Herzfehler vor. Bei Jungen sind die Genitale hypoplastisch, Mädchen weisen große Labia majora auf. Von Geburt an besteht eine Wachstumsverzögerung, deren Mechanismus unbekannt ist.

Kinder mit einem Down-Syndrom weisen **typische Persönlichkeitsmerkmale** auf. Es sind in der Regel sehr brave, liebe,



■ **Abb. 27.3** Down-Syndrom, Gesicht. (Aus Fuhrmann 1977)



■ **Abb. 27.4** Down-Syndrom, Vierfingerfurche. (Aus Fuhrmann 1977)

freundliche und kontaktfreudige Kinder; typisch ist ein hohes Nachahmungsvermögen, die Kinder lieben es, alles zu imitieren. Pädagogisch bereiten sie i. Allg. wenig Schwierigkeiten. Häufig besteht ein besonderes Interesse an Musik, die Kinder haben ein gutes Gefühl für Rhythmik, sie sind deshalb gut für das Orff'sche Schulwerk geeignet. Kinder mit einem Down-Syndrom können gut in der Familie leben oder später in beschützenden Werkstätten und Wohnheimen.

Die Häufigkeit der Trisomie 21 ist regional unterschiedlich; Längsschnittuntersuchungen an mehr als 70.000 Neugeborenen zeigten in den USA eine Häufigkeit von 0,7 auf 1000 Geburten. In Europa liegt die Häufigkeit dagegen bei etwa 1:500–700 Geburten.

■ **Genese und soziale Bedeutung**

In 92 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 21 vor aufgrund meiotischer »non-disjunction« der beiden 21er Chromosomen (zu vier Fünftel mütterlich bedingt). Durch die ausbleibende Trennung der beiden 21er Chromosomen sind in der Eizelle statt einem zwei der 21er Chromosomen vorhanden (47, XX, +21 bzw. 47, XY, +21). Bei der Verschmelzung mit einer normalen (reifen) Keimzelle, wobei aus einem einfachen (haploiden) wieder ein zweifacher (diploider) Chromosomensatz entsteht, sind dann statt zwei drei 21er Chromosomen vorhanden (Trisomie). Das Risiko einer Trisomie 21 steigt mit zunehmendem Alter der Mutter; es liegt bei 0,3 % vor dem 30. Lebensjahr, bei 3,8 % zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr der Mutter. Das mittlere Alter der Mütter mit betroffenen Kindern liegt bei ca. 34,5 Jahren.

Weist nur ein Teil der Zellen eine solche Trisomie des 21er Chromosoms auf, so spricht man von einer **Mosaiktrisomie 21**, sie kommt etwa in 2–3 % der zytologisch gesicherten Fälle mit

Down-Syndrom vor. Liegt das überzählige Chromosom 21 nicht frei, sondern ist es auf einem anderen Chromosom (meistens D 5) aufgelagert, handelt es sich um einen sog. **Translokationsmongolismus** (Häufigkeit: etwa 5 % der Fälle). Bei der reinen Translokation ohne Vermehrung der genetischen Substanz durch »non-disjunction« (sog. gesunde balancierte Translokationsträger) haben die in der Regel sehr junge (!) Mütter ein erhöhtes Risiko, ein krankes Kind mit einem Down-Syndrom zu bekommen. Das Risiko liegt bei 10 %, wenn die Mutter Translokationsträgerin ist, bei 1 %, wenn dies beim Vater der Fall ist.

Die **Ätiologie** der »non-disjunction« des Chromosoms 21 ist noch unbekannt, ebenso wie der Pathomechanismus der Trisomie 21 (zusätzlicher Satz normaler Gene auf Chromosom 21) in Bezug auf die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes. Das relativ kleine, beim Down-Syndrom betroffene Segment auf dem q-Arm des Chromosoms 21 steuert verschiedene Enzyme, wobei die Superoxiddismutase 1 (SOD 1) von besonderer Bedeutung für die Kontrolle sog. freier Radikale im Intrazellulärstoffwechsel ist, deren Überwiegen ein vorzeitiges Altern zellulärer Strukturen in Gang setzt. Neben einer veränderten Leberphosphofruktokinase ist durch eine Störung der Phosphorylsilglyzinamidsynthetase der zelluläre Membranstoffwechsel in seiner Dynamik behindert. Die typische Immunschwäche zeigt sich in erhöhter Autoantikörperanzahl, z. B. gegen Schilddrüsengewebe, sowie in einer Lymphozytenverarmung.

■ **Diagnose und Differenzialdiagnose**

Durch die typische klinische Symptomatologie ist die Diagnose leicht. Die zytogenetische Untersuchung (Chromosomenanalyse) sichert die Diagnose.

■ Therapie und Prognose

Vom Säuglingsalter ab ist Krankengymnastik, vom Kleinkindesalter ab Heilpädagogik indiziert. Die medizinische (insbesondere kardiologische) Betreuung erfolgt entsprechend den vorliegenden somatischen Befunden. Die Prognose ist recht günstig. Die Kinder können die Sonderschule für geistig Behinderte besuchen, später beschützende Werkstätten; sie sind in der Regel gut praktisch bildbar. Die visuelle Formerkennung ist gut. Durch intensive **Frühförderung** kann die intellektuelle Leistungsfähigkeit gesteigert werden (Anstieg der IQ-Werte).

Die Lebenserwartung ist infolge der modernen Herzchirurgie und der Behandlungsmöglichkeiten mit Herzglykosiden und Antibiotika gegenüber früher wesentlich angestiegen. Ab dem 30. Lebensjahr können neuropathologische, neurometabolische und neurochemische Hirnveränderungen analog zur Alzheimer-Demenz auftreten mit klinisch einhergehender Abnahme kognitiver Funktionen bis hin zur Demenz.

Gonosomale Aberrationen

Im Gegensatz zu den autosomalen Aberrationen gehen die Geschlechtschromosomenaberrationen normalerweise nicht mit geistiger Behinderung einher. Das XXXXY-Syndrom, das Syndrom mit der höchsten beim Menschen beschriebenen Chromosomenzahl (49!), geht allerdings mit erheblichem Schwachsinn einher, weiterhin mit Hochwuchs, Hypogenitalismus, Klinodaktylie, Mikrobrachycephalie, Epikanthus, Hypertelorismus, Strabismus und Myopie. Der Schwachsinngrad ist bei den Geschlechtschromosomenaberrationen um so stärker, je größer die Zahl der X-Chromosomen ist. Patientinnen mit einer XO-Störung weisen in der Regel eine normale Intelligenz auf. Die Häufigkeit aller geschlechtschromosomalen Aberrationen liegt bei 4–5 pro Tausend.

➤ Das charakteristische Symptom geschlechtschromosomaler Aberrationen ist die Infertilität.

Klinefelter-Syndrom

Häufiger als das XO-Syndrom ist das XXY-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom. Die Häufigkeit liegt bei 1:800 männlichen Geburten. Das Y-Chromosom führt trotz des überzähligen X-Chromosoms zur Entwicklung männlicher Geschlechtsmerkmale, die allerdings gering ausgeprägt sind. Bei der Geburt fällt bei den Jungen phänotypisch noch nichts auf. Die Pubertät setzt verspätet ein, die Hoden sind klein, fehlende Samenbildung; die Schambehaarung ist gering ausgeprägt und entspricht dem weiblichen Typ. Gelegentlich Gynäkomastie, häufig eunuchoider Hochwuchs; femininer Fettansatz. Die Konzentrationen des FSH (follikelstimulierendes Hormon) sind stark erhöht. Die Intelligenz ist unterdurchschnittlich oder auch normal. Die Kinder sind überangepasst, passiv, antriebsarm und oft stimmungslabil.

■ Differenzialdiagnose

Auch Männer mit XYY-Syndrom sind leicht unterdurchschnittlich intelligent, auch sie sind hochwüchsig (90 % größer als 1,80 m). Es bestehen sowohl in somatischer als auch in psychischer Hinsicht große Gemeinsamkeiten mit dem Klinefelter-

Syndrom. Die Prognose ist gut. Später muss auf eine Osteoporose geachtet werden.

■ Therapie

Die Behandlung besteht in Heilpädagogik. Der Entscheidung zu einer Substitution mit einem Depottestosteronpräparat hängt von der Steroidproduktion ab und ist meist erst im Erwachsenenalter zu erwägen.

Fragiles-X-Syndrom

Das Fragile-X-Syndrom ist eine X-chromosomal vererbte Oligophrenieform mit einer fragilen Stelle am distalen Ende des langen Arms des X-Chromosoms (Synonyme: Martin-Bell-Syndrom, Marker-X-Syndrom). Es ist nach dem Down-Syndrom die häufigste chromosomal bedingte Ursache für eine Oligophrenie und die häufigste (X-chromosomal) vererbte Intelligenzstörung überhaupt. Die geschätzte Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung liegt bei 1:2000–5000 Lebendgeburten. Der Erbgang ist X-chromosomal gebunden, aber untypisch. Es gibt auch männliche Familienangehörige, die das Krankheitsbild weiter übertragen, selbst aber klinisch unauffällig sind.

Molekulargenetisch weisen klinisch unauffällige weibliche oder männliche Anlageträger eine Prämutation auf (Froster 1999).

Die Prävalenz unter schwer geistig Behinderten variiert zwischen 2 und 6 %. Unter leicht Oligophrenen weiblichen Geschlechts wurde eine Prävalenzrate von 7 % gefunden (Chudley u. Hagerman 1987). Bei Kindern männlichen Geschlechts einer Mutter, die das brüchige X-Chromosom trägt, beträgt das Risiko einer X-chromosomalen Oligophrenie 50 %; ebenfalls 50 % ist das Risiko, dass Kinder weiblichen Geschlechts das brüchige X-Chromosom besitzen und damit Überträgerinnen sind.

■ Symptomatik

Die klinische Symptomatologie ist nicht sehr typisch. Charakteristisch sind aber die längliche Gesichtsform (■ Abb. 27.5 und Abb. 27.6), ein vergrößerter Kopfumfang, große, abstehende Ohren, prominente Supraorbitalwülste, ein breites Nasenseptum und breite Nasenflügel, volle Lippen, prominente Ober- und Unterkiefer, ein hoher Gaumen und eine auffallend blaue Iris. In über 80 % der Fälle finden sich postpuberal vergrößerte Hoden (Makroorchismus) infolge eines interstitiellen Ödems; 20–60 % haben folgende Symptome: Überstreckbarkeit der Fingergelenke, Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Pectus excavatum und Myopie.

Zudem zeigen sich bestimmte **Verhaltensauffälligkeiten**: Kinder mit einem Fragilen-X-Syndrom sind in der Regel freundlich und ausgeglichen; typisch sind Handstereotypien: Händeklatschen, Fingerschnalzen, Wedeln mit den Händen, In-die-Hand-Beißen und Nägelkauen. Von den betroffenen Kindern haben 60–90 % wenig Blickkontakt und zeigen autistische Züge. Die Sprache ist holprig, stotternd, stärker behinderte Kinder neigen zu repetitiven Wort- und Satzsalven und zur Echolalie, schwerbehinderte Kinder haben oft keinen Spracherwerb; sonst ist die Sprachentwicklung verzögert. Häufig sind die Kinder hyperaktiv und aufmerksamkeitsgestört. In 16 % der Fälle kann ein autistisches Syndrom entsprechend den DSM-III-Kriterien



■ **Abb. 27.5** Junge mit Fragilem-X-Syndrom, längliche, ovale Gesichtsform, hohe Stirn, breites Kinn, Epikantus, große Ohren. (Aus Forster 1999)

diagnostiziert werden (Chudley u. Hagerman 1987). Die geistige Behinderung ist meistens mäßig ausgeprägt, das Spektrum reicht von subnormalen intellektuellen Leistungen bis zur schweren Oligophrenie. Heterozygote Merkmalsträger (Frauen) zeigen eine starke Variabilität kognitiver Leistungseinbußen vom Normalbefund über leichte bis zur schweren Beeinträchti-

gung; etwa ein bis zwei Drittel der heterozygoten Mädchen sind leicht behindert. Weibliche Heterozygote zeigen häufig schizotypische Verhaltensmerkmale (schizoide Wesenszüge, eigentümliche Verhaltensweisen, inadäquater Affekt, ungewöhnliche Gedankengänge) und eine Neigung zu rezidivierenden depressiven Verstimmungen.



■ **Abb. 27.6** Atistischer, schwer retardierter Mann mit Fragilem-X-Syndrom (längliches, asymmetrisches Gesicht, große Ohren, hohe Stirn, Pragnathie). Pfeile zeigen auf einen Faden, mit dem er ununterbrochen spielt. (Aus Chudley u. Hagerman 1987)

■ Genese und soziale Bedeutung

In jüngster Zeit ist es gelungen, an der brüchigen Stelle des X-Chromosoms einen Gendefekt zu identifizieren. Dieser Bereich enthält bei den Betroffenen jeweils unterschiedliche Mengen zusätzlicher Erbmateriale: Die 3er-Gruppe Cytosin-Guanin-Guanin (CGG) ist bei den Patienten mehr als 200-fach, bei den Gesunden hingegen lediglich in 5–60 Kopien hintereinander vorhanden. Der Gendefekt wird als FMR-1 bezeichnet («fragile-X-mental-retardation-1-gene»). Die Anzahl der CGG-Kopien scheint mit dem Schweregrad der Symptomatik parallel zu gehen.

Bei asymptomatischen Anlageträgerinnen bzw. Anlageträgern sind bis zu 200 Wiederholungen des CGG-Repeats möglich. Wenn dieser kritische Bereich überschritten wird (mehr als 200 Triplets) fällt das FMR-1-Gen aus. Bei erkrankten Männern können weit mehr als 1000-CGG-Repeats vorkommen! Eine Verlängerung der Trinukleotidsequenz über den kritischen Wert von 200-CGG-Repeats (d. h. von mehr als 600 Basenpaaren) hinaus, kann mit der Methylierung von Zytosinsequenzen einhergehen, was zu einer Störung oder einem Stopp der Genexpression führt.

Die sozialen Auswirkungen hängen vom Schweregrad der geistigen Behinderung sowie der Ausprägung autistischer und/oder hyperkinetischer Verhaltensweisen ab. Entsprechend sind auch die pädagogischen und Förderungsmaßnahmen individuell auszurichten.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Durch die Chromosomenanalyse lässt sich der typische Befund einer brüchigen Stelle (»fragile site«) am distalen langen Arm (q) eines X-Chromosoms in Region 2, Band 7, erheben (Xq27). Biochemisch kann diese brüchige Stelle an Lymphozyten-, Fibroblasten- und Amnionzellkulturen dargestellt werden, wenn diese in einem folsäurearmen Medium gezüchtet werden. Betroffene männliche Individuen zeigen diesen Befund in 5–50 % (durchschnittlich 20 %) der untersuchten Zellen.

➤ **Heute wird die Diagnose mit molekulargenetischen Methoden gesichert durch den Nachweis der Trinukleotid-Repeat-Expansion infolge der Vermehrung des Cytosin-Guanin-Guanin-Repeats. Die Methode der Wahl ist das Southern-Blot-Verfahren.**

Zur Diagnose einer Prämutation mit kürzeren CGG-Repeats ist die Polymerasekettenreaktion geeignet. Inzwischen wurde auch ein Antikörpertest entwickelt, wodurch es möglich ist, das FMRP-Protein (FMRP) an Lymphozyten zu identifizieren. Patienten mit einem Fragilen-X-Syndrom fehlt die FMRP-Expression. Die genannten molekulargenetischen Verfahren ermöglichen den Nachweis von 99 % aller Patienten mit Fragilem-X-Syndrom. Bei 1 % handelt es sich um eine seltene Deletion im FMR-1-Gen, die mit dem FMR-1-Protein-Antikörpertest diagnostiziert werden kann (Froster 1999).

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung von anderen Oligophrenieformen ist i. Allg. nicht schwierig. Das Fragile-X-Syndrom ist vom ebenfalls X-chromosomal vererbten Renpenning-Syndrom leicht abzugrenzen, da bei diesem keine Hodenvergrößerung vorkommt und es mit einer Mikrozephalie einhergeht. Das Klinefelter-(47, XYY-)Syndrom ist durch Mikroorchismus gekennzeichnet. Die Überstreckbarkeit der Fingergelenke kann gelegentlich eine Abgrenzung vom Marfan- bzw. Ehlers-Danlos-Syndrom notwendig machen, Letztere gehen allerdings in der Regel nicht mit einer Oligophrenie einher.

Es sind inzwischen gut über 70 verschiedene X-gebundene Syndrome mit Intelligenzstörung beschrieben worden, aber nur in ganz wenigen Fällen ist der Gendefekt bekannt. In den letzten Jahren wurde eine neue Form einer leichten mentalen Retardation ohne Dismorphien beschrieben. Die betroffenen Jungen zeigen außer einer leichten Intelligenzminderung Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere aggressive und impulsive Verhaltensstörungen. Der genetische Defekt liegt in der p11–p21-Region des X-Chromosoms und geht mit einem Defekt der Monoaminoxidase A (MAOA) einher (Brunner et al. 1993).

■ Therapie und Prognose

Die Therapie des Fragilen-X-Syndroms ist mehrgleisig: rechtzeitige Sprachtherapie, Heilpädagogik, Motopädie. Kontrollierte Studien mit einer Folsäuretherapie ergaben eine leichte Besserung der Verhaltensauffälligkeiten: eine Abnahme der Handstereotypen und autistischer Verhaltensweisen, eine Verbesserung der sprachlichen und intellektuellen Leistungen und eine Milderung der Hyperimpulsivität, Hyperaktivität, der Konzentrationsstörungen und der Merkschwäche (Dosierung der Folsäure: 1 mg/2 g KG bzw. 5–10 mg/Tag). Etwa zwei Drittel der Patienten sprechen gut auf Stimulanzien (Methylphenidat) an. Die allge-

meine Prognose ist abhängig vom Ausmaß der Behinderung. Etwa 15–20 % der betroffenen Kinder leiden an Krampfanfällen, die einer antiepileptischen Behandlung bedürfen.

Neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass vor allem bei Mädchen das kognitive Leistungsniveau vom elterlichen Intelligenzgrad abhängt und dass eine gute häusliche Förderung sehr wohl bei Mädchen als auch bei Jungen einen positiven Einfluss auf die kognitive Entwicklung hat (Dyer-Friedman et al. 2002).

27.8.3 Embryo- und Fetopathien

Rötelnembryopathie

■ Symptomatik

Die Rötelnembryopathie ist die häufigste Virusembryopathie. Ihre Inzidenz liegt bei 1:6000–10.000 Lebendgeburten. Allerdings führt die Rötelnembryopathie häufig zum Abort oder zur Totgeburt. Klinische Hauptsymptome sind die bekannte Trias: Innenohrtaubheit, Katarakt und Herzfehler. Typisch ist darüber hinaus eine Mikrozephalie. Herzfehler kommen bei etwa der Hälfte der betroffenen Kinder vor, meistens in Form eines offenen Ductus arteriosus und/oder einer Pulmonalstenose. Katarakte kommen etwa bei 40 % der betroffenen Kinder vor, häufig mit einem Mikrophthalmus und seltener mit einem Glaukom. Hörschäden kommen bei etwa 50 % der Kinder vor. Etwa 40 % der Kinder weisen eine psychomotorische Retardierung auf, die unterschiedlich ausgeprägt sein kann und mit einer Mikrozephalie einhergehen kann.

■ Genese und soziale Bedeutung

Die Rötelnembryopathie wird durch die mütterliche Erkrankung im 1. Trimenon hervorgerufen. Besonders gefährdet sind Embryonen bei mütterlichen Infektionen im 1. Schwangerschaftsmonat, das Risiko für eine Embryopathie liegt hier bei 50–60 %, bei Erkrankungen im 2. Schwangerschaftsmonat sinkt es auf 25 % und im 3. Schwangerschaftsmonat auf 15 % ab. Nach Infektionen im 3. und 4. Schwangerschaftsmonat wird vorwiegend eine isolierte Innenohrschwerhörigkeit beobachtet.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die typische klinische Symptomatik macht die Diagnose leicht. Serologisch kann die Diagnose durch Hämagglutinationshemmtest (HAH-Test) und durch Bestimmung der spezifischen IgM-Antikörper gesichert werden.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch.

➤ **Wichtig ist die Prophylaxe: Mädchen, die vor Erreichen des gebärfähigen Alters noch keine Rötelninfektion durchgemacht haben, sollten geimpft werden.**

Die Schutzimpfung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Bei Kontakt mit Rötelnkranken sollten bei Schwangeren Gammaglobuline verordnet werden.

Toxoplasmose

■ Symptomatik

Toxoplasmoseinfektionen sind sehr häufig. Ihre Inzidenz liegt bei 2–7:1000 Lebendgeburten. Die Schwere der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion hängt vom Zeitpunkt während der Schwangerschaft ab, zu dem der Parasit den Feten befällt. Das Risiko ist im 3. Trimenon am höchsten, die Schäden beim Kind sind jedoch am größten, wenn die Infektion der Mutter im 1. Trimenon erfolgt. Die klinische Symptomatologie ist gekennzeichnet durch Hepatomegalie, Ikterus, Mikrophthalmus, Chorioretinitis, Meningoenzephalitis mit nachfolgenden intrazerebralen Verkalkungen und Hydrocephalus internus. Häufig kommt es zu zerebralen Krampfanfällen, gelegentlich zu einer Myokarditis oder einer interstiellen Pneumonie. Etwa 80 % der Überlebenden sind geistig retardiert und leiden an einem zerebralen Anfallsleiden, bei etwa der Hälfte bestehen Beeinträchtigungen des Sehvermögens, bei 10 % Schwerhörigkeit.

■ Genese und soziale Bedeutung

Zur kongenitalen Infektion kommt es, wenn sich die Mutter während der Schwangerschaft frisch mit Toxoplasmen infiziert. Die Übertragung erfolgt meist durch Haustiere, vor allem junge weibliche Katzen.

➤ **Die soziale Bedeutung der Toxoplasmose liegt vor allem in der Bedrohung der geistigen Gesundheit des werdenden Kindes, besonders aber in der Gefahr des Auftretens eines Okklusionshydrozephalus. Die Prävention ist daher von besonderer Wichtigkeit.**

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Antikörper bei Neugeborenen sind nicht beweisend für eine Toxoplasmoseinfektion, sie stammen meistens von der Mutter und sinken im Verlauf einiger Monate ab. Steigen sie an und lassen sich spezifische IgM-Antikörper nachweisen, so ist der Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmoseinfektion gegeben. Die Absicherung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Toxoplasmen im frischen Liquor.

■ Therapie und Prognose

Bei nachgewiesener Infektion ist ein Behandlungsversuch mit Sulfonamiden und Pyrimetamin (Daraprim) indiziert. Voraussetzung dazu ist, dass alle Schwangeren möglichst früh, möglichst schon gegen Ende des 2. Schwangerschaftsmonats, auf Antikörper untersucht werden. Sind die Antikörpertiter niedrig, so haben sich die Frauen lange vor der Schwangerschaft infiziert, und die Feten sind deshalb nicht in Gefahr, therapeutische Maßnahmen sind nicht notwendig. Wichtig ist die Erfassung der negativen Mütter, die sich während der Schwangerschaft erstmals infizieren können. Eine pränatale Infektion kommt nur bei Erstinfektion einer Schwangeren vor! Negativ reagierende Mütter sind deshalb im 6. und nochmals im 8. Monat zu kontrollieren. Fällt eine dieser Kontrollen positiv aus, so ist eine Erstinfektion eingetreten und die erwähnte Behandlung sofort einzuleiten. Ist es trotz der Behandlung bei den Feten zu einer Infektion gekommen, so ist möglichst bald nach der Geburt auch beim Säugling eine Therapie indiziert, und zwar un-

abhängig davon, ob das Kind Krankheitssymptome zeigt oder nicht.

➤ **Prophylaktisch wichtig ist, dass Schwangere systematisch über das Toxoplasmoseinfektionsrisiko aufgeklärt werden, dass ihr Serumstatus bestimmt wird und dass im Falle einer Infektion sofort eine Behandlung eingeleitet wird.**

Durch diese Maßnahme ist inzwischen erreicht worden, dass viele kongenitale Toxoplasmoseinfektionen heute verhindert werden können und dass die Mehrzahl der gefährdeten Kinder gesund geboren wird.

Alkoholembryopathie

■ Symptomatik

Das symptomatologische Bild der Alkoholembryopathie ist sehr vielgestaltig. Folgende Kardinalsymptome werden hervorgehoben: intrauterine und postnatale Dystrophie, Mikrozephalie, geistige Behinderung, Muskelhypotonie und Hyperexzitabilität, kraniofaziale Dysmorphien (Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Ptosis, Mikrogenie, Nasenhypoplasie), innere Fehlbildungen (kardiovaskuläre Missbildungen, genitoanale Fehlbildungen, renale Defekte), dysplastische Ohrmuscheln, Gelenk-, Hand- und Fußanomalien, Klinodaktylie.

Gradierung der Alkoholembryopathie

Majewski (1987) entwickelte aus der Bewertung der aufgeführten Symptome eine 3-schrittige Gradierung der Alkoholembryopathie, gemäß einem Punktesystem, das die objektive Zuordnung jedes Falles zu den Schweregraden ermöglicht; diese Einteilung erleichtert Verlaufskontrollen und Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven, ist jedoch nicht als Diagnosesystem zu sehen.

- **Grad 1:** Betroffene Patienten mit der leichten Form der Alkoholembryopathie sind meist nur geringfügig auffällig und bieten neben Minderwuchs, Untergewicht und Mikrozephalie bei sorgfältiger neurologischer Untersuchung Zeichen einer zerebellären Ataxie; die Grenzen zum Normalbefund sind allerdings fließend.
- **Grad 2:** Bei Kindern mit der mittelschweren Form fallen zusätzlich zu den unter Grad 1 auftretenden Zeichen leichte faziale Dysmorphien wie Epikanthus, Nasolabialfalten, Mandibularhypoplasie und schmales Lippenrot auf. Neurologische Auffälligkeiten und die mentale Retardierung gewinnen größere Bedeutung, und die Zahl der Missbildungen innerer Organe ist erhöht.
- **Grad 3:** Die schwerste Ausprägung umfasst alle der aufgeführten Symptome; die intrauterine Hypotrophie ist gravierend, die kraniofazialen Anomalien fügen sich zur typischen Fazies zusammen und neben schwerster geistiger Retardierung treten die inneren Fehlbildungen in den Vordergrund.

Verhaltensmäßig sind Kinder mit einer Alkoholembryopathie häufig hyperaktiv, extrovertiert und impulsiv. Sie wirken dabei freundlich, kontaktfreudig, distanzlos, ohne Angst und Scheu gegenüber neuen sozialen Situationen. Mit zunehmendem Alter neigen sie zu Wutausbrüchen und Isolationstendenzen, ebenso tritt die Diskrepanz zwischen oft relativ beeindruckenden verbalen Ausdrucksfähigkeiten und dem Mangel an Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen stärker zu Tage. Unter **psychomotorischem Aspekt** imponieren Störungen der Feinmotorik, Tremor, Ataxie, fehlerhafte Auge-Hand-Koordination.

In den Industrienationen hat die Alkoholembryopathie die Trisomie 21 als häufigste fassbare Ursache geistiger Behinderung

abgelöst, wobei die Inzidenz zwischen 1:212 Neugeborenen in Frankreich und 1:750 Geburten in den USA variiert.

■ Genese und soziale Bedeutung

Während der Schwangerschaft wirken schon relativ geringe Mengen des plazentagängigen Alkohols als Zellteilungsgift, sodass es zu Störungen der embryonalen Organogenese kommen kann. Ein weiterer ätiologischer Faktor ist die sekundäre Mangelernährung des mütterlichen Organismus durch ungenügende Nahrungszufuhr der alkoholkranken Schwangeren. Der im Sinne einer Polytoxikomanie bei 25 % der Mütter parallel bestehende Nikotin- und Medikamentenabusus stellt einen dritten ätiologischen Faktor dar.

Die **metabolische Basis** für die teratogene Wirkung des Alkohols liegt in der funktionellen Unreife der fetalen Leber, deren spezifische Enzymsysteme den Alkohol nur unvollständig metabolisieren können. Berücksichtigt man die bei dauerhaft Alkoholabhängigen auftretenden Mangelercheinungen im Metabolismus der Proteine und Vitamine (vor allem B₁ und B₆) sowie des Zinks und der Glukose, so wird die Beobachtung verständlich, dass weder die absolute Menge noch die Frequenz, mit der Alkohol aufgenommen wird, eindeutig mit der Schwere des kindlichen Krankheitsbildes korrelieren; vielmehr entscheidet die Zugehörigkeit der Mutter zur chronischen Phase der Erkrankung im Sinne Jellineks über das Risiko einer Alkoholembryopathie 3. Grades, während Kinder mit Alkoholembryopathie 1. Grades eher von Müttern in der kritischen Phase des Alkoholabusus geboren werden.

Die jeweilige Erkrankungsphase bestimmt letztlich die sozialpsychologische Beziehungsstruktur, in der sich Konzeption, Schwangerschaft und Kindesentwicklung in einer häufig deprivierenden Umgebung vollziehen. Häufig ist die häusliche Situation durch Kontrollverluste, manchmal sogar Gewalttätigkeit und durch soziale Isolation gekennzeichnet. Entsprechend gestört ist die Mutter-Kind-, aber auch die Partnerbeziehung. Dies wirkt sich ungünstig auf die Perspektiven des Kindes aus.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Da keine laborchemischen und humangenetischen Parameter vorhanden sind, ist die Diagnose im Wesentlichen auf klinischem Wege zu stellen. Die Evidenz der typischen klinischen Symptome einerseits und die positive mütterliche Alkoholanamnese andererseits bilden dafür die Grundlage. Ein sorgfältiges Eruiere der Abususproblematik spielt bei geringgradiger Manifestation der kindlichen Symptome auch in prognostischer Hinsicht eine bedeutendere Rolle als bei den ausgeprägten Fällen, die als augenfälliger Syndromkomplex zunächst eine Prima-vista-Diagnose erlauben.

Bei klinisch und anamnestisch erhärtetem Verdacht auf Alkoholembryopathie ist neben differenzierter neuropädiatrischer und ggf. kinderpsychiatrischer oder psychometrischer Abklärung die Suche nach inneren Fehlbildungen angezeigt, wobei auf Veränderungen des Urogenitaltrakts, der Hüftgelenke, des Zahnapparates und besonders des Herzens zu achten ist.

In differenzialdiagnostischer Hinsicht ist in erster Linie an die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) zu denken sowie auch an ein Cornelia-de-Lange-Syndrom.

■ Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Heilpädagogische und Frühförderungsmaßnahmen sind wichtig.

➤ Bedeutsam ist die Prophylaxe, dazu gehört auch die Alkoholkarenz bzw. ein erfolgreicher Alkoholentzug während der Schwangerschaft.

Ein schwerer mütterlicher Alkoholismus darf als Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung gelten. Nach bisherigen Erfahrungen bringen abstinent gewordene Mütter gesunde Kinder zur Welt.

Die Prognose ist vom Schweregrad der Symptomatologie abhängig. Während Patienten mit einer Alkoholembryopathie 1. Grades eine annähernd normale Entwicklung durchmachen können, stabile Umweltbedingungen vorausgesetzt, haben der 2. und 3. Grad der Alkoholembryopathie gravierendere Probleme zur Folge. Die fazialen Dysmorphien werden etwa bis zur Pubertät recht gut kompensiert, sodass sich abgesehen von den fakultativen inneren Missbildungen der somatische Befund in der Regel auf die kleineren Malformationen, z. B. der Hände, reduziert. Die Geschlechtsreife setzt bei Jungen meist verspätet ein, bei Mädchen ist sie ebenso wie die Menarche regelrecht, jedoch mit starker Gewichtszunahme verbunden. Im Vordergrund stehen bei den schweren Formen die Veränderung des ZNS, insbesondere die geistige Retardierung und die pathologischen Charakterzüge. Die messbaren intellektuellen und kognitiven Fähigkeiten sind kaum zu verbessern.

Etwa zwei Drittel der betroffenen Kinder zeigen persistierende psychiatrische Auffälligkeiten, insbesondere hyperkinetische Störungen und Aufmerksamkeitsdefizite (ADHS), Stereotypien, emotionale, Sprach- und Essstörungen. Auch im Sozialverhalten zeigen sich häufig Auffälligkeiten (Steinhausen et al. 2003).

HIV-Embryopathie

■ Symptomatik

Die Symptomatologie ist zu Beginn uncharakteristisch: rezidivierende Pneumonien, Soor, chronische Diarrhö, Entwicklungsverzögerungen. Meningitiden, Pneumonien und Septikämien kommen in 45 %, Myokardschädigungen in 34 %, Hepatitiden zu 10 % und ein nephrotisches Syndrom in 4 % der Fälle vor. Atypische Verläufe zeigen ausschließlich neurologische Symptome und sind laborchemisch kaum diagnostizierbar. Einen Überblick über die Symptomatik einer kindlichen HIV-Infektion gibt [Tab. 27.8](#).

Das von Rubinstein (1986) beschriebene »**kraniofaziale Dysmorphiesyndrom**« umfasst Hypertelorismus, vorspringende flache Stirn, eingesunkene Nasenwurzel, blaue Skleren, kurze, platte Nase, zeltförmiges Philtrum und breite Lippen. Die Spezifität dieser Symptome ist allerdings fraglich, da die Kinder während der Schwangerschaft der Mütter meistens Drogen, Alkohol, Nikotin und anderen Giftstoffen ausgesetzt gewesen sind.

Die Seroprävalenz in Deutschland liegt bei 0,3–0,5%, in Afrika und Südostasien jedoch bei 50 %. Weltweit sind inzwischen fast 40 Mio. Menschen HIV-infiziert!

■ Genese und soziale Bedeutung

Die Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf das Kind erfolgt in etwa 80 % der Fälle perinatal, seltener pränatal oder post-

■ **Tab. 27.8** Symptome der kindlichen HIV-Infektion

Infektionen	Zentralnervöse Entwicklungsstörungen	Internistische Symptome
Lymphozytäre, interstitielle, chronische Pneumonitis (Streptokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae)	Psychomotorische Retardierung, Nicht-gedeihen/Minderwuchs, Enzephalopathie, Mikrozephalie, Paraparese	Rezidivierende Fieberschübe, chronische Diarrhö, Lymphadenopathie, nephrotisches Syndrom
Septikämien	Krampfanfälle (ggf. als Erstsymptom)	Hepatomegalie, Kardiomyopathie, kraniofaziale Dysmorphie
Opportunistische Infektionen (Toxoplasmose, Pneumocystis carinii, Zytomegalie) Chronischer Soorbefall	Apathie, Sprachstörungen, gestörtes Anpassungsverhalten, Aufmerksamkeitsstörungen	Thrombozytopenie, Kaposi-Sarkom, B-Zell-Lymphom, Speicheldrüsenanschwellung

natal. Man spricht von einer »vertikalen« Übertragung von einer Generation auf die nächste. Der Zeitpunkt bei pränataler Infektion liegt wohl in der frühen Embryonalzeit bis zur 20. Woche, wofür placentare Fehlbildungen, insuffiziente Trophoblastzellen, der Virusnachweis bei einer 13-wöchigen Frucht und die kraniofazialen Dysmorphien sprechen (sog. Rötelnmodell der intrauterinen Übertragung).

Die typischen HIV-assoziierten Erkrankungen im Kindesalter werden durch eine frühzeitige Störung der humoralen, B-Lymphozyten-vermittelten Immunität bedingt, die noch vor der T-Zell-Schädigung (zelluläre Immunität) nachweisbar ist. Die globalen neurologischen Defekte sind durch die besondere Vulnerabilität des sich entwickelnden kindlichen Gehirns gegenüber dem HIV-Erreger zu verstehen. Die neuropathologischen Veränderungen ähneln denen bei Defekten des Folsäurestoffwechsels. Bei Kindern mit subakuter HIV-Enzephalitis führt die chronische Stimulation der Makrophagen zu einem Neopterinüberschuss, der den Folatstoffwechsel hemmt. Hierdurch wird die zerebrale Methylierungskapazität, z. B. für einen Myelinscheidenaufbau, erheblich gestört.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Wenn nicht schon bei der Geburt ein Risiko durch die mütterliche Anamnese bekannt ist, sollte bei einem Kind mit rezidivierenden Infekten wie Pneumonie, Soorbefall, chronischer Diarrhö an eine HIV-Infektion gedacht werden und eine Untersuchung auf Antikörper erfolgen. Der positive Ausfall kann allerdings beim Säugling sowohl auf einer kindlichen Infektion als auch einem passiven Transfer mütterlicher IgG-Antikörper beruhen. Er hat deshalb keine prospektive Krankheitsbedeutung und muss durch den Nachweis HIV-spezifischer IgM-Antikörper im Western-Blot-Test, durch direkte Virusanzucht oder durch Nachweis des HIV-Antigens p24 im Serum ergänzt werden. Alle diese Tests sind jedoch teuer, kompliziert und erman-geln zufriedenstellender Spezifität und Sensitivität. Hoch sensitiv ist die PCR (»polymerase chain reaction«). Bereits mit wenigen Lebenswochen kann bei über 90 % der Fälle bei infizierten Kindern die HIV-Erkrankung nachgewiesen werden. Nach dem 18. Lebensmonat ist der wiederholte Nachweis von HIV-Antikörpern mittels ELISA und Western-Blot-Test beweisend für eine HIV-Infektion.

Differenzialdiagnostisch ist ein mütterlicher Genussmittel- und/oder Medikamentenabusus auszuschließen, der allerdings

oft zusätzlich bestehen kann. Klinisch bestehen Ähnlichkeiten zur Alkoholembryopathie, insbesondere hinsichtlich der fazialen Dysmorphien.

■ Therapie und Prognose

Antiretrovirale Therapie entsprechend den jeweils aktuellen Behandlungsrichtlinien. Wichtig ist die Förderung des erkrankten Kindes durch Psychomotorik, Heilpädagogik, Sozial- und Familientherapie. Sinnvoll ist eine tagesklinische Betreuung. Von entscheidender Bedeutung ist die engmaschige Kontrolle HIV-infizierter Kinder, von denen etwa ein Drittel mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit schon innerhalb eines halben Jahres manifest an Aids oder HIV-assoziierten Symptomen erkrankt (sog. »aids-related-complex«; ARC). Zwei Drittel überleben auch 5 Jahre oder mehr. Die Mortalität sinkt mit zunehmendem Erkrankungsalter.

Die Prognose wird im Übrigen durch das Auftreten opportunistischer Infektionen bestimmt. Eher günstig ist der Verlauf bei alleiniger lymphozytärer interstitieller Pneumonitis, prognostisch ernst ist jedoch die Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Die neurologische Symptomatik ist teilweise langsam-progredient, teilweise verläuft sie aber dramatisch mit letalem Ausgang.

27.8.4 Intelligenzstörungen bei pränatalen Fehlbildungen des ZNS

Es gibt ganz verschiedenartige Fehlbildungen des ZNS unterschiedlichsten Ausmaßes, von der Aneenzephalie über die Mikrozephalie bis zu unbedeutenden Zystenbildungen. Es ist selbstverständlich, dass die Auswirkungen auf die Intelligenzentwicklung umso stärker sind, je ausgeprägter die Missbildung ist. Am häufigsten ist der Hydrozephalus, der verschiedene Ursachen haben kann und bei 3–4 von 1000-Neugeborenen auftritt. Man unterscheidet den aktiven und den passiven Hydrozephalus.

Aktiver Hydrozephalus Der aktive Hydrozephalus ist durch eine partielle oder allgemeine Erweiterung der liquorführenden Räume infolge Erhöhung des Liquordrucks bedingt.

Passiver Hydrozephalus Beim passiven Hydrozephalus (Hydrozephalus ex vacuo) handelt es sich um die Folge einer Ventrikelhemmungsmisbildung oder eines himatrophischen Prozesses, hier kommt es nicht zu einer Erhöhung des Liquordruckes.

Die Ursachen des aktiven Hydrozephalus sind Aquäduktfehlbildungen infolge Stenosen oder Atresien des Aquädukts; sie stellen die häufigste Ursache des angeborenen und frühkindlichen Hydrozephalus dar.

Dandy-Walker-Syndrom Weitere Ursachen sind: angeborene Verschlüsse der Foramina Luschkae und Magendi; diese Verschlüsse kommen in Kombination mit einer Kleinhirnwurmdysplasie oder -aplasie vor und bilden dann das sog. **Dandy-Walker-Syndrom**. Charakteristisch hierfür ist eine zystische Erweiterung des IV.-Ventrikels, der die ganze hintere Schädelgrube ausfüllen kann.

Aquäduktstenose oder Arnold-Chiari-Fehlbildung In 80 % der Fälle sind dysraphische Fehlbildungen wie Meningomyelozelen, Meningozelen, Enzephalozelen mit einem Hydrozephalus kombiniert. Pathogenetisch liegt häufig eine Aquäduktstenose vor oder eine sog. Arnold-Chiari-Fehlbildung. Von dieser Fehlbildung gibt es drei Formen:

- Hernie einer oder beider Kleinhirntonsillen durch das Foramen occipitale magnum,
- Hernie des Vermis und Teilen des IV. Ventrikels mit Kaudalverlagerung von Medulla und Pons,
- Verlagerung von Medulla und Kleinhirnantteilen nach kaudal in eine zervikale Meningozele.

Bei den zuletzt genannten Formen liegt der Hydrozephalus entweder schon bei der Geburt vor oder entwickelt sich innerhalb des 1. Lebensjahres. Bei der ersten Form manifestiert sich der Hydrozephalus erst in später Kindheit.

Häufig finden sich zusätzliche Missbildungen im Bereich des ZNS und des knöchernen Schädels. Die Intelligenzentwicklung hängt vom Ausmaß des Syndroms und von weiteren Missbildungen ab (zu weiteren seltenen Fehlbildungen des ZNS und des knöchernen Schädels ▶ Eggers u. Bilke 1994).

Lissenzephalien Zu erwähnen sind weitere Fehlbildungen des Gehirns, die durch neuronale Migrationsstörungen bedingt sind und auf Gendefekten beruhen: die sog. Lissenzephalien. Die schwerste Form, die vor über 100 Jahren beschriebene klassische Lissenzephalie, geht mit einem völligen Fehlen (Agyrie) oder einer Vergrößerung (Pachygyrie) der kortikalen Gyri einher. Die betroffenen Kinder sind psychomotorisch stark retardiert, sie leiden unter starken Fütterungsproblemen und schwer behandelbaren epileptischen Anfällen; es besteht eine ausgeprägte Muskelhypotonie, die später in eine Tetraspastik übergeht. Neben der klassischen Form gibt es noch weitere Formen der Lissenzephalie, die sich durch Ort und Ausmaß der neuronalen Migrationsstörungen unterscheiden (▶ Übersicht: Morris-Rosendahl u. Wolff 2003). Die klassische Lissenzephalie wird autosomal vererbt und beruht auf einem Defekt des LIS1-Gens auf Chromosom 17p13.1.

27.8.5 Intelligenzstörungen infolge perinataler Hirnschädigung

Die zu einer intellektuellen Minderbegabung führenden perinatalen Hirnschädigungen können durch Geburtstraumen mit

konsekutiven Hirnblutungen (subdurale, epidurale Blutungen, Stauungsblutungen, Subarachnoidalblutungen, subependymale Blutungen mit Ventrikeldurchbruch, Sinus- und Venenblutungen bei Tentoriumriss) oder Rissverletzungen der Hirnhäute verursacht sein, weiter durch Sauerstoffmangel während der Geburt (lang andauernde Geburt, tonische Uteruskontraktion, Nabelschnurvorfälle oder -umschlingung, Aspiration) oder kurz nach der Geburt (Atemnotsyndrom). Zu einem perinatalen Hirnschaden führen auch die Eklampsie der Mutter und die Hyperbilirubinämie durch Blutgruppenunverträglichkeit zwischen mütterlichem und kindlichem Blut (Kernikterus) bzw. die Frühgeborenen-Hyperbilirubinämie.

Die häufigste Ursache einer perinatalen Hirnschädigung ist der Sauerstoffmangel, der verschiedene Ursachen haben kann (▶ Tab. 27.9). Wichtig ist daher eine Analyse des Sauerstoffmangels in der Perinatalperiode, um entsprechend therapeutisch einwirken zu können. Besonders gefährdet sind dabei Frühgeborene. Ein spezieller Zweig der Gynäkologie, Geburtshilfe und Pädiatrie beschäftigt sich mit wissenschaftlichen und therapeutischen Problemen der Perinatalperiode. Eine an Frauenkliniken und geburtshilflichen Stationen bestehende enge Zusammenarbeit von Geburtshelfern und Pädiatern kann wesentlich zur Verhütung perinataler Hirnschäden beitragen.

Während früher das Augenmerk besonders auf geburtstraumatisch bedingte perinatale Sauerstoffmangelschädigungen des Neugeborenen gerichtet wurde, spielen diese aufgrund der Verbesserung der perinatalen Medizin heute nur noch eine untergeordnete Rolle. Heute nehmen dagegen pränatale Hypoxien im letzten Drittel der Schwangerschaft infolge einer **Plazentainsuffizienz** an Bedeutung zu. Diese chronischen Sauerstoffmangelzustände werden für eine verminderte intellektuelle Leistungsfähigkeit

■ Tab. 27.9 Ursachen der perinatalen Asphyxie

Zeit	Mutter/Kind	Komplikation
Pränatal (intrauterin)	Mutter	EPH-Gestosen Schock Schwere Anämie
	Plazenta	Vorzeitige Lösung Placenta praevia Degenerationen
Subprätatal	Nabelschnur	Vorfall Umschlingung Quetschung
	Mutter	Tonische Uteruskontraktionen Wehensturm Protrahierte Geburt (Wehenschwäche, Lageanomalien)
	Kind	Unreife des Atemzentrums (Frühgeburt) Depression des Atemzentrums (Narkotikaeinnahme der Mutter)
Postnatal		Aspirationspneumonie, idiopathisches Atemnotsyndrom (besonders anfällig sind: Frühgeborene, Neugeborene mit perinataler Asphyxie, Sektientbindungen, Kinder diabetischer Mütter)

higkeit beim Kind, aber auch für epileptische Anfallsleiden, motorische Hyperaktivität und unspezifische Verhaltensstörungen verantwortlich gemacht.

27.8.6 Intelligenzstörungen infolge postnataler Hirnschäden und Phakomatosen

Postnatale Hirnschädigungen können durch alle das Zentralnervensystem befallenden Infektionskrankheiten (Meningitiden, Masern-, Rubeolen-, Mumps-, Varizellen- und anderen Virusenzephalitiden, Leukenzephalitiden) hervorgerufen werden, ferner durch die Pertussisenzephalopathie, durch Schädel-Hirn-Traumen und sonstige physikalische Einwirkungen, Tumoren, Phakomatosen (Sturge-Weber-Krankheit, Morbus Recklinghausen, Morbus Hippel-Lindau), durch Blutungen infolge Blutgerinnungsstörungen sowie zyanotische Herzfehler.

Zu den **Phakomatosen** gehören als wichtigste Vertreter die **Neurofibromatose** (Morbus Recklinghausen), die **tuberöse Hirnsklerose** (Morbus Pringle), die Sturge-Weber-Krankheit und die **Ataxia teleangiectatica** (Louis-Bar-Syndrom).

Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose Typ-1; NF 1)

■ Symptomatik

Bei der Neurofibromatose Typ 1 (Morbus Recklinghausen) handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Phakomatose mit blastomatösen Wucherungen (perineurale Fibrome) im peripheren und zentralen Nervensystem. Ihre Häufigkeit liegt bei 1:3000. Der Genlokus befindet sich auf Chromosom 17q11.2. Es handelt sich um eine Mutation des dort lokalisierten *NF1*-Gens. Es gibt eine ganze Reihe von unterschiedlichen *NF1*-Mutationen, die in etwa 50 % der Fälle spontan entstanden sind.

Häufig sind geistige Entwicklungsstörungen, eine schwere Intelligenzminderung kommt jedoch nur in etwa 10 % der Fälle vor. Im Kindesalter finden sich Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecke) sowie häufig eine sommersprossenähnliche Pigmentierung der Achseln und der Leistenregion (»freckling«). Bei voll entwickelter Symptomatik kommen zusätzlich breitbasig aufsitzende oder gestielte Tumoren der Haut, Neurofibrome an peripheren Nerven (N. statoacusticus, N. medianus, N. tibialis, N. ulnaris, N. ischiadicus), auch an Hirnnerven, Rückenmarkswurzeln, intraspinal, am Sympathikus und im Gehirn, ferner an Retina, Niere und Nebenniere und anderen Organen vor. In etwa 5 % der Fälle entwickeln sich diese maligne. In etwa 10 % der Fälle entstehen skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule, die typischerweise im Alter von 6–10 Jahren beginnen und häufig rasch progredient an Schweregrad zunehmen.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Bei der Diagnose ist auf das Vorkommen der Erkrankung im Erbumkreis zu achten. Zu beachtende diagnostische Hinweise: Kleine Iris-Hamartome von ca. 1–2-mm Durchmesser, sog. **Lisch-Knötchen**.

Diagnosekriterien des Morbus Recklinghausen gemäß ICD-10

Mindestens zwei der folgenden Symptome müssen vorliegen:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm in der Präpubertät und mehr als 15 mm postpubertär
- 2 oder mehr Neurofibrome
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen oder der Leistenregion
- Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome)
- Typische Knochenläsionen (Skoliosebildungen, Keilbeinflügelgelenkdysplasien, Pseudoarthrosen der Tibia, Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudoarthrose)
- Ein Verwandter 1. Grades mit der Diagnose *NF1*-Mutation

■ Therapie und Prognose

Eventuell operative Entfernung der Tumoren. Die Prognose ist hinsichtlich der Lebenserwartung gut.

Tuberöse Hirnsklerose (Morbus Pringle)

■ Symptomatik

Bei der tuberösen Hirnsklerose (Morbus Pringle) handelt es sich um eine irregulär dominant vererbte Dysplasie mit blastomatösen Wucherungen an Nervensystem, Netzhaut, Herzmuskel und Nieren. Die Häufigkeit beträgt etwa 1:20.000. Erste Zeichen lassen sich bereits im Säuglingsalter feststellen: Depigmentierungen der Haut an Stamm und/-oder Extremitäten (»white spots«); in den ersten 2 Lebensjahren Einsetzen von zerebralen Anfällen, insbesondere BNS-Anfälle; im weiteren Verlauf schwere geistige Entwicklungsstörung mit Ausbildung einer Demenz. Typisch sind subunguale Fibrome an Finger und Zehen, Nageldystrophie, Pigmentnävi, verschiedene Symptome an den durch Tuberoome erkrankten Organen. Um die Nase verteilt, meist in schmetterlingsförmiger Anordnung, finden sich gelblich bis rötlich gefärbte, etwa stecknadelkopfgroße Talgdrüsenfibrome, das sog. **Adenoma sebaceum**, das für den Morbus Pringle kennzeichnend ist (■ Abb. 27.7). Die Gehirnveränderungen bestehen aus Gliawucherungen (Astrogliose, Glioblastenbildungen), atypischen riesigen Ganglienzellen und subependymalen Gliaknötchen, die später verkalken.

Über 50 % der betroffenen Kinder zeigen psychotische bzw. autistische Verhaltensstörungen, 60 % ein sog. hyperkinetisches Syndrom. Frühe Neugeborenenkrämpfe scheinen zu einem autistischen Syndrom zu prädestinieren.

Die tuberöse Sklerose wird durch Mutationen in verschiedenen Genen hervorgerufen: Bei ca. 50 % der betroffenen Familien liegt der Genlokus auf Chromosom 16 (16p13), bei etwa einem Drittel befindet sich das betroffene Gen auf Chromosom 9p34.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Das ausgeprägte Bild der tuberösen Sklerose zeigt die klassische Trias: Oligophrenie, hirnrnorganische Anfälle und Adenoma seba-



■ **Abb. 27.7** Adenoma sebaceum bei tuberöser Sklerose (Morbus Pringle)

ceum. Intrakranielle Verdichtungen lassen sich durch die Computertomografie wesentlich früher und besser erkennen als durch die Röntgenuntersuchung des Schädels. Diagnostisch wichtig ist eine sorgfältige dermatologische Untersuchung des gesamten Integuments, evtl. mithilfe der Wood-Lampe im abgedunkelten Raum, sowie histologische Untersuchung von Hautbiopsien.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Eine möglichst optimale antikonvulsive Einstellung ist notwendig, evtl. ist die operative Entfernung der Tumoren möglich. Die Prognose ist ungünstig, der Tod tritt meist vor dem 30. Lebensjahr ein.

➤ **Wichtig ist eine genetische Beratung wegen der hohen Neumutationsrate. In betroffenen Familien besteht ein erhöhtes Risiko für eine homologe Erkrankung bei weiteren Kindern!**

Sturge-Weber-Erkrankung

■ Symptomatik

Bei der Sturge-Weber-Erkrankung handelt es sich um eine kongenitale Gefäßmissbildung der kleinen Gehirngefäße, der Pia, der Chorioidea und der Haut. Wahrscheinlich ist es eine autosomal-dominante Vererbung, jedoch zeigt sich eine wechselnde Penetranz, am häufigsten ist ein sporadisches Auftreten. Der Genlocus ist bisher unbekannt. Die Häufigkeit liegt bei 1:50.000. Klinische

Symptome sind Naevus vasculosus des Gesichts im Bereich eines Trigeminasastes, Buphthalmus bzw. Glaukom, Schwachsinn, Anfälle (fokale oder generalisiert), spastische Hemiplegien, Hemianopsien und Migräne. Naevi flammei sind bereits bei der Geburt vorhanden, okuläre und zerebrale Symptome treten erst später auf, meistens zwischen dem 1. und 14. Lebensjahr.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Röntgenologisch fallen die durch Doppelkonturierung bedingten Verkalkungen besonders im Okzipitalbereich auf. Differenzialdiagnostisch sind andere Störungen mit Gefäßmissbildungen, meist ohne Oligophrenie, wie die Hippel-Lindau-Krankheit auszuschließen.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Wichtig ist auch hier die anti-epileptische Behandlung, wenn Krampfanfälle auftreten. Die Prognose wird durch das Ausmaß der durch die Angiomatose bedingten Hirnschädigung bestimmt.

Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

■ Symptomatik

Bei der Ataxia teleangiectatica handelt es sich um eine progressive zerebrale Ataxie mit okulokutanen Teleangiektasien (Louis-Bar-Syndrom). Ihm liegt ein degenerativer Kleinhirnprozess mit progredienten Haut- und Schleimhautveränderungen zugrunde. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Der Genlocus befindet sich auf Chromosom 11q22.3.

Die klinische Symptomatik beginnt im 2. Lebensjahr mit Ataxie und extrapyramidalmotorischen Störungen, Muskelhypotonie, Hyperflexie, Myoklonien, Sprachverschlechterung, maskenhaftem Gesichtsausdruck und verstärktem Speichelfluss. Bis zum 5. Lebensjahr entwickeln sich Teleangiektasien der Konjunktivagefäße, kutane Teleangiektasien, vor allem im Bereich des Gesichts, Café-au-lait-Flecken, Angiome, Pigmentnävi und chronische Infekte infolge eines Immundefekts (Lymphozytopenie, IgA-Mangel, IgE-Mangel). Ab dem Schulalter zeigt sich ein progredienter Verlauf, der schließlich zu Abasie, Astasie, Sprachstörungen und Demenz führt. Es besteht eine erhöhte Disposition zu lymphoretikulären Malignomen.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose ist durch die klinische Symptomatologie leicht. Pathologisch-anatomisch findet sich eine progrediente zerebelläre Degeneration mit Verminderung der Purkinje-Zellen und der Körperschicht; Venenerweiterung der Kleinhirnleptomeninx, der weißen Substanz und des Nucleus dentatus, außerdem eine pathologische Bruchtrendenz der Chromosomen in der Chromosomenanalyse.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie ist symptomatisch. Wichtig ist die Behandlung der rezidivierenden Infekte. Infektionen sollten intensiv antibiotisch und mit g-Globulin behandelt werden. Weiterhin ist eine krankengymnastische Behandlung indiziert.

Die Prognose ist trotz der progressiven neurologischen und immunologischen Verschlechterung nicht infaust, manche Pati-

enten können das Erwachsenenalter erreichen. Es besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für lymphoretikuläre und epitheliale Malignome.

Fazit für die Praxis

Für die Intelligenzminderung (geistige Behinderung) ist neben dem verminderten Intelligenzniveau die erschwerte Anpassung an die Anforderungen des alltäglichen Lebens (Adaptabilität) bedeutsam.

Abhängig von den Erfassungs- und Definitionskriterien für geistige Behinderung liegt die Gesamtprävalenz in Deutschland zwischen 0,6 und 3 %. Menschen mit einer geistigen Behinderung besitzen eine erhöhte Vulnerabilität, sowohl somatisch als auch psychisch zu erkranken. Die Diagnostik der Intelligenzminderung mit und ohne psychische Störungen ist ein komplexer Prozess, der auf mehreren Ebenen mit unterschiedlichen Methoden ablaufen muss (multidimensionale Diagnostik). In der Therapie sind störungsspezifische individualisierte multimodale Ansätze (nötigenfalls unterstützt durch psychopharmakologische Interventionen) und eine enge Vernetzung der psychosozialen Helfersysteme gefordert.

27.9 Literatur

- AACAP (1999) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (Suppl 12): 5S–31S
- Aman MG, Arnold LE, Armstrong SC (1999) Review of serotonergic agents and perseverative behavior in patients with developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil* 5: 279–289
- Aman MG, Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL (2002) Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviours in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159: 1337–1346
- Aman MG, Buican B, Arnold LE (2003) Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13: 29–40
- Ballinger BR, Ballinger CB, Reid AH, McQueen E (1991) The psychiatric symptoms, diagnoses and care need of 100 mentally handicapped patients. *Br J Psychiatry* 158: 251–254
- Baumeister AA, Todd ME, Sevin JA (1993) Efficacy and Specificity of Pharmacological Therapies for Behavioral Disorders in Persons with Mental Retardation. *Clin Neuropharmacology* 16: 271–294
- Berkson G, Tupa M, Sherman L (2001) Early development of stereotyped and self-injurious behaviors: Incidence. *Am J Ment Retard* 106: 539–547
- Bramble D (2007) Psychotropic drug prescribing in child and adolescent learning disability psychiatry. *J Psychopharmacol* 21: 486–491
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA (1993) Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262: 578–580
- Buchmann J (2007) Neurophysiologische Untersuchungen bei ADHS-Kindern mit und ohne Lernbehinderung. Verlag Dr. Kovač, Hamburg
- Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melma CTM (2001) A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J of Clinical Psychiatry* 62: 239–248
- Carpenter NJ (2001) Molecular cytogenetics. *Smin Pediatr Neurol* 8: 135–146
- Chirazzi P, Ooastra BA (2000) Genetics of mental retardation. *Curr Opin Pediatr*; 12: 529–535
- Chudley AE, Hagerman RJ (1987) Medical progress. Fragile X-syndrome. *J Pediatr* 110: 821–831
- Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH (2002) Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 253–261
- Cornish K, Bramble D (2002) Cri du chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. *Dev Med Child Neurol* 44: 494–497
- Deb S, Unwin GL (2007) Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. *Curr Opin Psychiatry* 20: 461–466
- Deb S, Thomas M, Bright C (2001) Mental disorder in adults with intellectual disability. 2: The rate of behaviour disorders among a community-based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 45: 506–514
- Decobert F, Grabar S, Merzoug V, Kalifa G, Ponsot G, Adamsbaum C, des Portes V (2005) Unexplained mental retardation: is brain MRI useful? *Pediatr Radiol* 35: 587–597
- DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie) (Hrsg) (2007) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Dosen A (1997) Psychische Störungen bei geistig behinderten Menschen. Fischer, Stuttgart
- DSM-IV-TR. (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. Hogrefe, Göttingen
- Dyer-Friedman J, Glaser B, Hessler D et al. (2002) Genetic and environmental influences on the cognitive outcomes of children with fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 237–244
- Eggers C, Bilke O (1994) Kindliche Schwachsinnformen. Thieme, Stuttgart
- Elchaar GM, Maisch NM, Augusto LM, Wehring HJ (2006) Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother* 40: 1086–1095
- Emerson E, Bromley J (1995) The form and function of challenging behaviours. *J Intellect Disabil Res* 39: 388–398
- FDA Talk Paper (2005) 5. August. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/MAY/PI/Strattera_PI.pdf.
- Findling R, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL (2000) A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 509–516
- Findling RL, McNamara NK, Gracious BL et al. (2004) Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 287–294
- Findling RL, Reed MD, O’Riordan MA et al. (2006) Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 792–800
- Frost LA, Bondy A (2002) The Picture Communication System (PECS) Training Manual. 2nd ed, Pyramid Educational Consultants, Newark
- Froster UG (1999) Das Fragile-X-Syndrom. Eine Übersicht. *Sozialpädiatrie* 21: 390–397
- Fuhrmann W (1977) Possibilities and limitations of diagnosis by amniocentesis: genetic fundamentals (proceedings). *Arch Gynaekol* 29: 154–158
- Gaedt C (2005) Der Beitrag eines psychodynamischen Konzeptes zum Verständnis und zur Therapie von psychischen Störungen bei Menschen mit geistiger Behinderung. In: Häßler F, Fegert JM (Hrsg) Geistige Behinderung und seelische Gesundheit. Schattauer, Stuttgart, S 81–113
- Gaese F (2006) Psychiatrische Diagnostik und Therapie bei Menschen mit geistiger Behinderung im Erwachsenenalter – Vorstellung eines spezialisierten Behandlungsangebotes am Bezirkskrankenhaus Haar. In: Frank R (Hrsg) Geistige Behinderung. Lambertus, Freiburg i. Br., S 245–273
- Gontard von A (2003) Genetische und biologische Faktoren. In: Neuhäuser G, Steinhausen HC (Hrsg) Geistige Behinderung. Kohlhammer, Stuttgart, S 24–41
- Ham AL, Kumar A, Deeter R, Schamen NC (2005) Does genotype predict phenotype in Rett syndrome? *J Child Neurol* 20: 768–778
- Handen BL, Gilchrist R (2006) Practitioner review: psychopharmacology in children and adolescent with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry* 47: 871–882

- Handen BL, Hardan AY (2006) Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behaviour disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 928–935
- Hastings RP, Noone SJ (2005) Self-injurious behavior and functional analysis: Ethics and evidence. *Education and Training in Developmental Disabilities* 40: 335–342
- Häußler A (2005) Der TEACCH Ansatz zur Förderung von Menschen mit Autismus. Borgmann, Dortmund
- Häßler F (2011) Intelligenzminderung – eine ärztliche Herausforderung. Springer, Berlin Heidelberg
- Häßler F, Reis O (2011) Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *J Learning Dis Res Rev* (im Druck)
- Häßler F, Tilch P, Buchmann J (2005) Psychopharmakotherapie und andere therapeutische Konzepte in der Behandlung von Menschen mit geistiger Behinderung. In: Häßler F, Fegert JM (Hrsg) *Geistige Behinderung und seelische Gesundheit*. Schattauer, Stuttgart, S 123–156
- Heber R (1974) Geistige Retardierung: Begriff und Klassifikation. In: Weinert F (Hrsg) *Pädagogische Psychologie*. Kiepenheuer & Witsch, Köln, S 376–389
- Heigl-Evers A, Heigl F, Ott J (1993) Abriß der Psychoanalyse und der analytischen Psychotherapie. In: Heigl-Evers A, Heigl F, Ott J (Hrsg) *Lehrbuch der Psychotherapie*. Fischer, Stuttgart, S 202–222
- Heinze H (1967) Klinisch-jugendpsychiatrische Erfahrungen mit Ciatyl. *Med Klin* 62: 426–428
- Hennicke K (2005) Stationäre und ambulante Versorgung von Menschen mit Intelligenzminderung und psychischen Störungen in den Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie in Deutschland. In: Seidel M (Hrsg) *Die stationär-psychiatrische Versorgung von psychisch erkrankten Menschen mit geistiger Behinderung*, Materialien der DGSG, Bd 10, S 17–35
- Hennicke K, Buscher M, Häßler F, Roosen-Runge G (2009) Psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
- Hollander E, Wasserman S, Swanson EN et al. (2006) A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 541–548
- Huber B (2005) Epilepsien bei geistiger Behinderung. In: *Geistige Behinderung und seelische Gesundheit*. Häßler F, Fegert JM (Hrsg) Stuttgart, Schattauer, S 193–251
- ICD-10 (2000) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Huber, Göttingen
- ICF (2005) Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit. <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>. Gesehen 20. Mai 2011
- Jaspers K (1959) *Allgemeine Psychopathologie*, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg
- Jou RJ, Handen BL, Hardan AY (2005) Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 325–330
- Kahng SW, Iwata BA, Lewin AB (2002) Behavioral treatment of self-injury, 1964 to 2000. *Am J Ment Retard* 17: 212–221
- Karnebeek van CD, Koevoets C, Sluifjter S et al. (2002) Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med genet* 39: 546–553
- Karnebeek van CD, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM (2005a) Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 13: 6–25
- Karnebeek van CD, Scheper FY, Abeling M et al. (2005b) Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: A prospective study. *Am J Ment Retard* 4: 253–267
- Kemmner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M et al. (2002) Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 455–460
- Kleinpeter U (1993) Langzeitverläufe nach Schädel-Hirntrauma im Kindesalter. In: Lischka A, Bernert G (Hrsg) *Aktuelle Neuropädiatrie 1992*, Ciba-Geigy, Wehr, S 151–158
- Krause MP (2005) Psychologische Aspekte der Diagnoseermittlung. In: Stahl B, Irblich D (Hrsg) *Diagnostik bei Menschen mit geistiger Behinderung*. Hogrefe, Göttingen, S 136–156
- Kuntsi J, Eley TC, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A (2003) Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *Am J Med Genet* 124B: 41–47
- Kurtz PF, Chin M, Heute JM, Tarbox RSF, O'Connor JT, Paclawsky TR, Rush KS (2003) Functional analysis and treatment of self-injurious-behavior in young children: A summary of 30 cases. *J Appl Behav Analysis* 36: 205–219
- Majewski F (1987) *Die Alkoholembryopathie*. Umwelt und Medizin, Frankfurt am Main
- Martin A, Koenig K, Scahill L et al. (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 99–107
- Martorell A, Tsakanikos E, Pereda A, Gutierrez-Recacha P, Bouras N, Ayuso-Mateos JL (2009) Mental health in adults with mild and moderate intellectual disabilities. *J Nerv Ment Dis* 197: 182–186
- McElwee C, Bernard S (2002) Genetic syndromes and mental retardation. *Curr Opin Psychiatry* 15: 469–475
- Meir-Korell S (2003) Psychologische Maßnahmen. In: Neuhäuser G, Steinhausen HC (Hrsg) *Geistige Behinderung*. Kohlhammer, Stuttgart, S 232–246
- Morris-Rosendahl D, Wolff G (2003) Klinik, Genetik und Pathogenese der Lissenzephalien. *Dtsch Ärztebl* 100: 1269–1282
- Moss J, Oliver C, Arron K, Burbidge C, Berg K (2009) The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J Autism Dev Disord* 39: 572–588
- Najmabadi H, Motatzacker MM, Garshasbi M et al. (2007) Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum Genet* 121: 43–48
- Neuhäuser G, Steinhausen HC (Hrsg) (2003) *Geistige Behinderung*. Kohlhammer, Stuttgart, S 9–23
- Niedecken D (1999) The »Organisation« of Mental Retardation. In: De Groef J, Heinemann E (Hrsg) *Psychoanalysis and Mental Handicap*. Free Association Books, London
- Noterdaeme M (2006) Stereotypien und autoaggressive Verhaltensweisen bei geistig behinderten Kindern und Jugendlichen. In: Frank R (Hrsg) *Geistige Behinderung*. Lambertus, Freiburg i. Br, S 142–156
- Patel DR, Greydanus DE, Calles JL, Pratt HD (2010) Developmental disabilities across the lifespan. *Dis Mon* 56: 305–397
- Pearson DA, Lane DM, Santos CW et al. (2004) Effects of methylphenidate treatment in children with mental retardation and ADHD: Individual variation in medication response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43: 686–698
- Pennington BF, Bennetto L (1998) Toward a neuropsychology of mental retardation. In: Burack JA, Hodapp RM (Hrsg) *Handbook of mental retardation and development*. Cambridge University Press, New York, S 80–114
- Research units on pediatric psychopharmacology autism network (2005) Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1266–1274
- Rett A (1966) Über ein cerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie. Hollinek, Wien
- Richter-Kuhlmann E (2010) Gendiagnostik: Neues Gesetz, neue Pflichten. *Deutsches Ärzteblatt* 107: 106–107
- Roizen NJ, Patterson D (2003) Down's syndrome. *Lancet* 361: 1281–1289
- Ropers HH (2006) X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Curr Opin Genet Dev* 16: 260–269
- Rubinstein A (1986) *Pediatric AIDS*. *Curr Probl Pediatr* 16: 361–409
- Sarimski K (2004) Beurteilung problematischer Verhaltensweisen bei Kindern mit intellektueller Behinderung. *Praxis Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 53: 319–332
- Sarimski K (2006) Förderung und pädagogisch-psychologische Therapiekonzepte bei Rett-Syndrom und Frau(X)-Syndrom. *Medgen* 18: 194–198
- Sarimski K, Steinhausen HC (2007). *Geistige Behinderung und schwere Entwicklungsstörung – KIDS 2*. Hogrefe, Göttingen

- Sarimski K, Steinhausen HC (2008) Psychische Störungen bei geistiger Behinderung. Hogrefe, Göttingen
- Scheepers C, Berting-Hüneke C, Steding-Albrecht P (2006) (Hrsg) Vom Behandeln zum Handeln: Ein Lehrbuch für die theoretische und praktische Ausbildung. Thieme, Stuttgart
- Schneider N (1989) Rational-Emotive group therapy with people with a Dual diagnosis. 6th NADD Annual Convention. Washington
- Seidel M (2005) Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit. *Nervenarzt* 76: 79–90
- Shevell MI, Ashwal S, Donley D et al. (2003) Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 60: 357–380
- Snyder R, Turgay A, Aman MG (2002) Effects of risperidone on conduct and disruptive behaviour disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1026–1036
- Soto-Ares G, Joyes B, Lemaitre MP, Vallée L, Pruvo JP (2003) MRI in children with mental retardation. *Pediatr Radiol* 33: 334–345
- Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, Weizman A (2001) Zuclopenthixol of Behavioral disturbances in Mentally Retarded Children and Adolescents: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 279–284
- Stahl B, Irbllich D (Hrsg) (2005) Diagnostik bei Menschen mit geistiger Behinderung. Hogrefe, Göttingen
- Steinhausen HC, Willms J, Metzke CW, Spohr HL (2003) behavioural phenotypes in foetal alcohol syndrome and foetal alcohol effects. *Dev Med Child Neurol* 45: 179–182
- Steinhausen HC, Winkler Metzke C (2005). Der Verhaltensfragebogen bei Entwicklungsstörungen: psychometrische Kennwerte und Normierung. *Z Klin Psychol* 34: 266–276
- Stengel-Rutkowski S, Murken JD (Hrsg) (1978) Pränatale Diagnostik. Stuttgart, Enke
- Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ (2004a) Case report: aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 455–463
- Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougle CJ (2004b) A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 49–56
- Strømme P, Hagberg G (2000) Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 45: 76–86
- Süss-Burghart H (1997) Distanzstörung als massives Problem bei geistiger Behinderung und ihre Therapie: Kasuistik. *Z Kinder- Jugendpsychiat* 25: 263–271
- Sussmann JE, McIntosh AM, Lawrie SM, Johnstone EC (2009) Obstetric complications and mild to moderate intellectual disability. *Br J Psychiatry* 194: 224–228
- Theunissen G, Plauthe W (1995) Empowerment und Heilpädagogik. Ein Lehrbuch. Lambertus, Freiburg
- Tyrer F, McGrother C (2009) Cause-specific mortality and death certificate reporting in adults with moderate to profound intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 53: 898–904
- Tzschach A, Ropers HH (2007) Genetik der mentalen Retardierung. *Dtsch Arztebl* 104: A1400–1405
- Unterberg A, Sarrafzadeh A, Kiening K (2003) Therapie des Schädel-Hirn-Traumas. *Aktuelle Neurologie* 30: 59–70
- Warnke A, Grimm T (2006) Genetik psychischer Erkrankungen und Entwicklungsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. *Medgen* 18: 142–144
- Widija E, Nilsson D, Blaser S, Raybaud C (2008) White matter abnormalities in children with idiopathic developmental delay. *Acta Radiol* 49: 589–595