

Klinische und genetische Analyse der Mikrozephalie in einer Einrichtung für geistig Behinderte – Teil 2

N. Rigas

Summary

The microcephaly is not only for professionals but also for amateurs of interest, so that comments are not rarely found in the newspapers. »Lange war es nur ein Verdacht, jetzt ist es Gewissheit: Zika-Viren lösen bei Ungeborenen eine Mikrozephalie aus« (ärztliches journal reise & medizin neurologie/psychiatrie v. 02/2016). »Das gilt vor allem, wenn sich die Schwangeren im ersten Schwangerschaftsdrittel angesteckt haben, in den ersten Schwangerschaftswochen bildet sich das Neuralrohr aus, aus dem sich Gehirn und Rückenmark entwickeln« (nach *Meyding-Lamadé* in: Info Neurologie & Psychiatrie v. 04/2016).

In the first part of the work a summary of historical presentations of the development of microcephaly research is given (päd 22 [2016], 218–226). This second part describes the development and current state of research of microcephaly and own results.

My own investigations are related to the incidence of microcephaly in the mentally handicapped involved in the period from 01.09.1984 to 01.06.1986 in the Rotenburg Institute of the Inner Mission in Rotenburg (Wümme). Particular attention was drawn to statistical correlations of microcephaly with parameters such as gender, age, height and diagnostic category, since in the literature very little information has been found. An attempt to identify the causes of diseases with microcephaly showed the importance of a comprehensive genetic counseling in institutions for the mentally handicapped.

As the latest standard data the values from the diagrams of *Nellhaus* (1968) as well as for the body size the values of *Smith* (1982) and *Kunze* (1976) were used for head circumferences. Thus, the patients were examined in a German institute under the current aspects of research in terms of methodology, the standard data and the definition of microcephaly.

Keywords

Zika virus, microcephaly, malformation, skull malformation.

Zusammenfassung

Die Mikrozephalie ist nicht nur für Fachleute sondern auch für Laien von Interesse, sodass sich darüber nicht selten Kommentare in den Zeitungen finden. »Lange war es nur ein Verdacht, jetzt ist es Gewissheit: Zika-Viren lösen bei Ungeborenen eine Mikrozephalie aus« (ärztliches journal reise & medizin neurologie/psychiatrie v. 02/2016). »Das gilt vor allem, wenn sich die Schwangeren im ersten Schwangerschaftsdrittel angesteckt haben, in den ersten Schwangerschaftswochen bildet sich das Neuralrohr aus, aus dem sich Gehirn und Rückenmark entwickeln« (nach *Meyding-Lamadé* in: Info Neurologie & Psychiatrie v. 04/2016).

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Zusammenfassung historischer Darstellungen der Entwicklung der Mikrozephalie-Forschung dargestellt (päd 22 [2016], 218–226). Der zweite Teil beschreibt die Entwicklung der Mikrozephalie-Forschung und eigene Ergebnisse.

Die eigenen Untersuchungen betreffen die Bestimmung der Häufigkeit der Mi-

crozephalie bei den Patienten, die im Zeitraum vom 01.09.1984 bis 01.06.1986 (Stichtag 01.03.1986, in den Rotenburger Anstalten der Inneren Mission in Rotenburg (Wümme) lebten.

Besonders berücksichtigt wurden statistische Zusammenhänge der Mikrozephalie mit Parametern wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und diagnostischer Kategorie, da hierüber in der Literatur nur wenig Angaben gefunden wurden.

Ein Versuch zur Aufklärung der Ursachen der Krankheitsbilder mit Mikrozephalie zeigte die Wichtigkeit für eine umfassende genetische Beratung bei Institutionen für geistig Behinderte.

Als neueste Normdaten wurden für den Kopfumfang die Werte aus den Diagrammen von *Nellhaus* (1968) sowie für die Körpergröße die Werte von *Smith* (1982) und *Kunze* (1976) verwendet. Damit wurden die Patienten in einer deutschen Anstalt untersucht unter den aktuellen Aspekten der Forschung hinsichtlich der Methodologie, der Normdaten und der Definition der Mikrozephalie.

Schlüsselwörter

Zika-Virus, Mikrozephalie, Malformation, Schädeldefelbildung.

Einleitung

Aufgrund der bekannten Epidemie durch das Zika-Virus und die Häufung von Mikrozephalie bei Neugeborenen von Müttern, die in der Schwangerschaft mit dem Zika-Virus infiziert waren, ist das Interesse an dieser Malformation wieder hoch aktuell.



Tabelle 1

Daten über den fehlenden Zusammenhang von Zytomegalie und Mikrozephalie (nach Nakao und Chiba, 1970)

Daten	Patienten	Alter	Zahl der Positiven/ Zahl der Getesteten	Prozent Positive
Zytomegalovirus- Isolation	Mikrozephalie	3 Monate bis 4 Jahre	7/17	41,2
	Nicht Mikrozephalie	5 Monate bis 4 Jahre	16/43	37,2
»Complement-fixing« (C.F.)-Antikörper	Mikrozephalie	3 Monate bis 4 Jahre	10/27	37,0
	Nicht Mikrozephalie	5 Monate bis 4 Jahre	30/56	53,6

Die Entwicklung der Mikrozephalieforschung

Am Anfang der 1970er Jahre wurden zahlreiche Beobachtungen über den Intelligenzquotienten (IQ) der Mikrozephalen veröffentlicht. *Martin* (1970) fand unter 500 Patienten von »IFK Child Development Center« in Colorado 202 Kinder mit Mikrozephalie. Nach der Untersuchung durch entsprechende Intelligenztests wiesen 13,5% der Mikrozephalen eine normale Intelligenz auf. Nach dem gleichen Autor fanden *Wood et al.* (1967) unter 31 Mikrozephalen aus Hiroshima, die 20 Jahre nach dem Atombombenexplosion lebten, nur 40% mit einer geistigen Behinderung. 14 von 17 Kindern mit Kopfumfang zwischen zwei und drei Standard-Abweichungen unter dem Mittelwert hatten eine »normale« Intelligenz. Von 14 Kindern mit Kopfumfang unter drei Standard-Abweichungen außerhalb des Mittelwertes hatten vier eine »normale« Intelligenz. Zwei andere Kinder ohne Mikrozephalie hatten eine geistige Behinderung.

Qazi und Reed (1975) benutzten den Begriff »genetic microcephaly« (wenn eine Mikrozephalie bei zwei oder mehreren Kindern einer Familie besteht). Diese fanden sie in 13 Familien bei 28 Geschwistern. Unter 24 Elternteilen waren 11 Oligophrene. Ebenfalls 11 von 33 merkmalfreien Geschwistern hatten eine Oligophrenie. Die Autoren vermuteten als Ursache der sogenannten »genetic microcephaly« ein autosomal rezessives Gen. Dann waren alle

Eltern sowie zwei Drittel der merkmalfreien Geschwister Heterozygote in Bezug auf dieses Gen. Ferner berechneten sie die Frequenz der familiären Mikrozephalie auf 1:40.000 sowie die Oligophrenie aufgrund einer Heterozygotie in Bezug auf dieses Gen auf 0,34% der gesamten Bevölkerung. Das Verhältnis der heterozygoten zu den übrigen Patienten in Anstaltspopulationen sollte 1:9 sein. Zur Auffindung dieses Verhältnisses stützten sie sich auf die Befunde von *Penrose* (1963), gemäß denen die Oligophrenen 3% der Gesamtbevölkerung in England und den USA ausmachen sollten.

Yamano et al. (1973) fanden unter 100 mikrozephalen Kindern 33 mit einer pränatalen (Schwangerschaftskomplikationen; am häufigsten Hyperemesis) und 31 mit einer perinatalen Hirnschädigung. Zwei weitere Kinder hatten eine auffällige pränatale und perinatale Anamnese. Bei anderen 11 Kindern bestand eine Enzephalitis und bei drei Kindern eine Kopfverletzung (postnatal). Die übrigen 10 Fälle waren ohne ersichtliche Ursachen.

Über Zytomegalovirus und Mikrozephalie schrieben *Nakao und Chiba* (1970) einen Kommentar zu der Arbeit von *Baron et al.* (1969). Nach Isolierung des Zytomegalovirus und der CF-Antikörper bei Kindern mit Zytomegalie, ohne oder mit Mikrozephalie, fanden sich keine auffallenden Unterschiede (Tab. 1).

Nach diesen Resultaten vermuteten die Autoren, dass das Zytomegalovirus für

die Entstehung der Mikrozephalie nur selten eine Rolle spielen kann.

Florman et al. (1972) beschrieben ein Kind mit Mikrozephalie, allgemeiner Hirnschädigung und intrakraniellen Verkalkungen. Es wurde eine Herpes-simplex-Virusinfektion während der Gravidität festgestellt. Die Werte von Immunglobulin M (IgM)-Herpes-Virus-Antikörper blieben bis zum ersten Lebensjahr positiv. Zwischen dem 8. und 12. Lebensmonat war ebenfalls Immunglobulin G (IgG) positiv. Nach dem ersten Lebensjahr wurden keine Herpes-Virus-CF-Antikörper mehr gefunden. Die Hirnsektionsbefunde eines nach Toxoplasmose mit fünf Monaten verstorbenen Säuglings zeigten eine charakteristische Mikropolygyria (*Haba et al.*, 1974). Unter den klinischen Symptomen zeigten sich: Mikrozephalie, intrakranielle Verkalkungen und Krampfanfälle.

In den letzten 20 Jahren wurde viele Beobachtungen von Malformations-Syndromen veröffentlicht. Die sogenannte »Syndromologie« brachte neue Kenntnisse auch in der Mikrozephalie-Forschung. *Lowry et al.* (1971) beschrieben ein »neues Syndrom«: Mikrozephalie, kongenitaler Katarakt, beschränkte Bewegungsmöglichkeiten, schwere geistige Behinderung, Kyphosis, Kryptorchismus, Mikropenis sowie Ernährungsschwierigkeiten während der ersten Lebensmonate (zwei von drei Geschwistern, 1 männlich – 1 weiblich, von unauffälligen Eltern, erstes Kind unauffällig). Ein exogener Faktor beziehungsweise

Rötelnembryopathie und Toxoplasmose wurde ausgeschlossen (vermutlich autosomal-rezessiver Erbmodus). *Sugarman* (1973) erwähnte, dass das oben beschriebene Syndrom ein Cockayne's-Syndrom sein könnte. *Lowry* und *Tischler* (1973) antworteten aber mit der Bemerkung, dass sie, obwohl dieses klinische Bild mit dem Cockayne's-Syndrom übereinstimmt (Katarakt, Kyphosis, Mikrozephalie), keinen Rückzug in der Entwicklung der Kinder während der ersten zwei Lebensjahre, wie es bei dem Cockayne's-Syndrom üblich ist, beobachtet haben.

Ein Syndrom mit Malformationen des zentralen Nervensystems (ZNS) und das Fehlen der abdominalen Muskulatur (Defekt im ersten embryonalen Triemenon) wurde von *Heffner* (1970) beschrieben (zwei früh verstorbene, nicht verwandte Mikrozephalie). Bei der Hirnsektion wurden Polymikrogyrie, zerebellare Heterotopien und Agenesie des Corpus callosum gefunden. Eine Agenesie des Corpus callosum neben einer Erweiterung des dritten Ventrikels und eine Aquäduktstenose zeigte das Pneumoenzephalogramm von drei mikrozephalen Geschwistern (2 weiblich, 1 männlich) nach *Cao et al.* (1977). Außer der Mikrozephalie wurde eine Hypsarrhythmie bei zerebralen Anfallsleiden, eine schwere Oligophrenie und eine spastische Tetraplegie festgestellt. Die Eltern waren unauffällig, mit einem strukturell- und numerisch-normalen Karyotyp. Es wurde ein autosomal-rezessiver Erbmodus, verantwortlich für die Genese dieses Syndroms, vermutet. Die Autoren stellten weiterhin alle bisher aus der Literatur bekannten Arbeiten, bei denen eine Agenesie des Corpus callosum erwähnt wurde, zusammen (Tab. 2).

Die ersten Beobachtungen über Chromosomenanomalien (1960) stammen von *Anders et al.* (Mikrozephalie bei XXXY sowie XXY/XXXY bzw. Klinefelter-Syndrom). *Lejeune et al.* (1963) beschrieben das Cri-du-Chat-Syndrom (Deletion des kurzen Arms der Chromosomen der Gruppe B Nr. 5). *Shih et*

Tabelle 2

Zusammenstellung der ersten Arbeiten über Agenesie des Corpus callosum (nach *Cao et al.*, 1977, S. 290)

Autoren	Jahr
Zellweger	1952
Naiman u. Fraiser	1955
Henneaux	1956
Menkes et al.	1964
Dogan et al.	1967
Rosenthal-Wisskirchen	1967
Anderman et al.	1972
Sharipa und Cohen	1973
Guazzi et al.	1974
Opitz und Kaveggia	1974

al. (1972) beobachteten zwei Geschwister (1 weiblich, 1 männlich) mit Mikrozephalie, Oligophrenie, körperlicher Unterentwicklung, Muskelhypotonie und zerebralem Anfallsleiden. Die zytogenetische Analyse zeigte eine Mosaik-Trisomie 18.

In Smith's Buch »Recognizable Patterns of Human Malformation« (1982) werden die folgenden Chromosomen-Aberrationen als mit einer Mikrozephalie in mindestens 30% der Fälle verbunden angegeben (Tab. 3).

Außer den mit »Chromosomenanomalien« verbundenen Arbeiten wurden besonders in den letzten 10 Jahren zahlreiche Beobachtungen mit familiärer Mikrozephalie (»genetic microcephaly«) veröffentlicht. *Haslam* und *Smith* (1979) schreiben als erste über autosomal-dominante Mikrozephalie (4 Familien mit häufiger Erscheinung von Mikrozephalie: erste Familie: Großmutter mütterlicherseits, Kindsmutter [KM], 1

Tabelle 3

Einige Chromosomen-Aberrationen, bei denen Mikrozephalie beobachtet wird (nach *Smith*, 1982)

Down-Syndrom; Trisomie 21
Trisomie-18-Syndrom
Trisomie-13-Syndrom
Trisomie-22-Syndrom
Trisomie-4p-Syndrom
Trisomie-9p-Syndrom
Partial-Trisomie-10q-Syndrom
4p-Syndrom
Cri-du-Chat-Syndrom; 5p-Syndrom
13q-Syndrom
18q-Syndrom
18p-Syndrom
Aniridia-Wilms-Tumor; Assoziation (11p13-Deletion)

weibliches Kind; zweite Familie: Kindsvater [KV] und seine Kinder aus verschiedenen Ehen [1 weiblich, 1 männlich]; dritte Familie: Großmutter mütterlicherseits, KM, 1 weibliches Kind; vierte Familie: Großmutter mütterlicherseits – väterlicherseits, Großmutter väterlicherseits KV, 1 weibliches Kind). Die Mikrozephalie hatten eine Körpergröße entsprechend der Altersnorm, eine Oligophrenie leichten Grades sowie unauffällige Fazies.

Diese drei klinischen Punkte sind nach Meinung der Autoren wichtig für die Differenzialdiagnose der dominanten gegenüber der rezessiven-autosomal erblichen Anlage (rezessiv-autosomale Vererbung ist häufig bei Mikrozephalie mit einem Minderwuchs oder einer Körpergröße unter der Alterserwartung, einer

Oligophrenie schweren Grades sowie fazialen Dysmorphien zu finden).

Halal (1983) beschrieb eine Mikrozephalie, Gaumenspalte, Hypertelorismus, retinale Pigmentation, Kamptodaktylie und Oligophrenie leichten Grades bei einer Mutter und ihren zwei Töchtern. Eine X-chromosomal-rezessive Mikrozephalie wurde von *Deshaies et al.* (1979) beschrieben (acht männliche Angehörige aus drei Generationen, die alle über ihre unauffälligen Mütter miteinander verwandt waren).

Qazi und Reed (1973) verglichen eine Gruppe von 26 (20 männlich, 6 weiblich) primären mit 21 (10 männlich, 11 weiblich) sekundären Mikrozephalen. Sie beobachteten, dass insgesamt die primäre Mikrozephalie (»endogen«) ein unauffälliges neurologisches Bild bietet. Dagegen wurden Symptome, wie Zerebralpareesen, Sprachschwierigkeiten, Augenanomalien, zerebrales Anfallsleiden sowie Intelligenzdefekt schweren Grades häufiger bei sekundären Mikrozephalien (»exogen«) beobachtet. Zur Differenzialdiagnose beider Formen der Mikrozephalie schrieben sie: »On the basis of the present study, the group characteristics of primary microcephaly that distinguished them from secondary cases were: 1. increased incidence of consanguinity, 2. higher rate of miscarriage, 3. lesser complications of pregnancy, delivery and postnatal periods, 4. relatively normal developmental milestones and lack of neurological problems, 5. higher incidence of subnormal intelligence in first degree relatives and 6. apparent microcephaly in 50% of birth« (S. 52).

Lowry und Wood (1975) beschrieben das Krankheitsbild von zwei Brüdern bei unauffälligen Eltern (Mikrozephalie, kongenitaler Nystagmus, Minderwuchs sowie radiologisch: multiple Dysplasie der Epiphysen und Achondroplasie). Differenzialdiagnostisch haben sie eine autosomale und eine X-chromosomale rezessive Erbanlage erwähnt.

Hunter et al. (1979) berichteten über das Bowen-Conradi-Syndrom (3 männliche Säuglinge aus drei verschiedenen Hutteriten-Familien mit einem Familienstammbaum, der bis 1700 zurückverfolgt werden kann und durch große Häufigkeit von Ehen zwischen Blutsverwandten charakterisiert ist): niedriges Geburtsgewicht, Mikrozephalie, extreme Mikrogathie, »proud nose« und »rocker bottom feet«. Es soll dabei eine sehr geringe Lebenserwartung bestehen.

Duncan et al. (1973) vermuteten ein autosomal-rezessives Gen bei folgendem klinischen Bild: kongenitaler Mikrozephalie, Hiatushernie und nephrotisches Syndrom (zwei Geschwister, 1 männlich, 1 weiblich). Über die Assoziation der Mikrozephalie mit der Chorioretinopathie schrieben unter anderem *Cantu et al.* (1977). Drei (2 weiblich, 1 männlich) von sechs Geschwistern bei unauffälligen Eltern hatten eine Mikrozephalie, Minderwuchs, Mikrophthalmie, chorioretinale Degeneration, Optikus-Atrophie und Cutis marmorata. Die Autoren fanden im Schrifttum noch acht Fälle von Mikrozephalen mit chorioretinaler Dysplasie (*McKusick et al.*, 1966). Diese Assoziation ist auf eine autosomal-rezessive Erbanlage zurückzuführen. In einem Kommentar zu dieser Arbeit betonten *Tenconi et al.* (1983), dass es bei jedem Fall von Mikrozephalie mit familiärer oder unbekannter Genese eine ophthalmologische Untersuchung der Angehörigen im Rahmen der genetischen Beratung zu empfehlen ist.

Ähnliche Beobachtungen finden sich in folgenden zwei Veröffentlichungen: *Jarmas et al.* (1981) fanden bei zwei Brüdern eine Mikrozephalie, Mikrophthalmie, kongenitale Retinopathie (»falciform retinal folds«), Blindheit und Oligophrenie leichten Grades. Die Mutter hatte ebenfalls eine Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Strabismus und Oligophrenie leichten Grades. Daneben gab es noch einen unauffälligen Bruder. Die Autoren vermuteten einen X-chromosomal-rezessiven Erbmodus (bei der Mutter partielle Expression durch Lyonisierung).

Parke et al. (1984) beobachteten ebenfalls bei zwei Brüdern eine Mikrozephalie, Retinopathie (»abnormal retinal pigment epithelium«) und Hyperreflexie (keine Oligophrenie). Einer der Probanden hatte zusätzliche »Café au lait«-Flecken. Die Eltern waren mit Ausnahme einer Hyperreflexie unauffällig (autosomal-rezessiv ohne sicheren Ausschluss einer X-chromosomalen Erbanlage).

Die zwei folgenden Arbeiten betreffen Sammelbeobachtungen:

Opitz (1977) fand unter 1.449 Patienten in der »Central Wisconsin Colony and Training School« 82 (34 männlich, 48 weiblich) mit einer reinen Mikrozephalie. Weitere 158 Patienten hatten einen Kopfumfang von 4-männlich-2-Standardabweichungen (außerdem Krampfanfälle seit der neonatalen Periode). 24 Mikrozephale der ersten Gruppe hatten 176 unauffällige Geschwister (Gesamtzahl 200 Geschwister; 12% Mikrozephale). Nach diesem Befund schrieb er: »Pure microcephaly, then, has an intermediate recurrence risk, and it is etiologically heterogeneous« (S. 433).

Ives und Houston (1980) veröffentlichten ihre Beobachtungen an 14 totgeborenen oder frühverstorbenen Cree-Indianern aus Nord-Saskatchewan in Kanada. Sie fanden eine ausgeprägte Mikrozephalie und Anomalien der Extremitäten (besonders der oberen). Das Geschlechtsverhältnis war 1:1. Das Verhältnis zwischen Merkmalsträgern und merkmalsfreien Geschwistern war 1:3. Eine autosomal-rezessive Erbanlage wurde vermutet.

Eine autosomal-rezessive Erbanlage bei der familiären Mikrozephalie haben auch andere Autoren angenommen. Außer den früher erwähnten, zum Beispiel auch *Pfeiffer und Völklein* (1982, zwei Geschwister, 1 männlich, 1 weiblich, bei unauffälligen Eltern, mit Mikrozephalie, kongenitaler universaler Alopezie und Oligophrenie mittleren Grades; außerdem ein unauffälliger Bruder) sowie *Fried et al.*, 1984,

ein Paar eineiige Zwillinge mit Mikrozephalie, bei blutverwandten Eltern, Vetter-Base ersten Grades; außerdem eine unauffällige Schwester).

B. Melsen und F. Melsen (1980) veröffentlichten die pathologisch-anatomischen Befunde von einem Anezenzephalen und zwei Mikrozephalen. Sie untersuchten die Schädelbasis histologisch und mikroradiologisch sowie im Vergleich mit der Schädelbasis von Normozephalen und wiesen nach, dass nicht nur die Größe, sondern auch die Modellierung der Schädelbasis durch das Wachstum des Gehirns beeinflusst wurde. *Dolman et al. (1977)* fanden bei der Hirnsektion eines 6,5-jährigen Mikrozephalen ein Hirngewicht von 360 g (allgemeine Hirnatrophie) sowie histologisch eine Netzhautatrophie und schwere kalzifizierende Angiopathie. Außer der Mikrozephalie wurden kongenitaler Katarakt, Oligophrenie und Minderwuchs diagnostiziert.

Ein neues Syndrom beschrieben *Halperin et al. (1982)*: Eine weibliche Mikrozephale mit einer seit dem zweiten Lebensjahr progressiven Muskelschwäche vom unteren Motorneuron-Typ und extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Sie verstarb im Alter von 16 Jahren an allgemeinem Marasmus. Hirnsektion: Microcephalia vera.

Ein neues X-chromosomal-rezessives Syndrom beschrieben *Schimke et al. (1984)*. Vier männliche Mikrozephale (zwei Vettern und ihr Onkel sowie ein einzelner Fall aus einer anderen Familie) zeigten bei der Geburt ein unauffälliges klinisches Bild. Während des ersten Lebensjahres entwickelten sich eine Choreoathetose bei leichter Spastizität, eine äußere Ophthalmoplegie (Strabismus), Taubheit und Ernährungsschwierigkeiten. Bei der geistigen und körperlichen Entwicklung wurde ein dementativer Abbau beobachtet.

Aus der Vorgeschichte wurde eine Hypoxie erwähnt. Die zytogenetische Untersuchung ergab mit Ausnahme des Onkels (fragiles X-Chromosom) einen unauffälligen Befund.

Ein X-chromosomal-rezessiv vererbtes Syndrom mit Mikrozephalie, verbreiteter großer Fontanelle, kleiner Nase, Klumpfuß sowie geistiger und körperlicher Unterentwicklung beschrieben *Holmes und Gang, 1984* (ein Sohn und zwei Brüder einer unauffälligen Mutter, alle drei starben vor dem zweiten Lebensjahr; außerdem ein unauffälliger Sohn).

Hoffmann-Williamson et al. (1985) maßen den Kopfumfang von 117 kleinen Kindern (18–36 Monate alt). Alle wurden mit einem Geburtsgewicht von < 1.750 g geboren (Frühgeburten). 91 (78%) hatten einen normalen Kopfumfang. Die übrigen 26 (22%) waren Mikrozephale, und zwar hatten

Ab der ersten Erkältung.

Ab 6 Monate
Nur Rückeneinreibung



Eucabal® - Balsam S

- Löst zähen Schleim und beruhigt die Atemwege
- Frei von Menthol, Campher und Konservierungsstoffen
- Auch zur Dampfinhalation ab 6 Jahre
- GKV-erstattungsfähig bis 12 Jahre



Die pflanzliche Einreibung für Klein & Groß.

Eucabal®-Balsam S Creme (Ap). Wirkstoffe: Eukalyptusöl, Kiefernadelöl. Zus.: 100 g Creme enth.: 10 g Eukalyptusöl, 3 g Kiefernadelöl. Hilfsst.: Cetylstearylalkohol, Glycerolmonostearat, Macrogolstearat 400, Natriumcetylstearylsulfat, Trometamol, Citronensäure-Monohydrat, Guajazulen, gereinigtes Wasser. Anw.: Zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungskrankheiten der Atemwege mit zähflüssigem Schleim. Gegenan.: Bek. Überempfindlichkeit geg. ei. d. Wirkstoffe od. ei. d. sonst. Bestandf., geschädigte Haut (z.B. Verbrennungen u. Verletzungen), Asthma bronchiale, Keuchhusten, Pseudokrapp, ausgeprägte Überempfindlichkeit d. Atemwege; Sgl. u. Kleinkdr. bis zum 6. Lebensmonat (Gefahr eines Kehlkopfkrampfes), Sgl. u. Kleinkdr. vom 6. Monat bis zum vollendeten 2. Lebensjahr dürfen im Gesichts-, Nasen- und Brustbereich nicht mit Eucabal-Balsam S eingerieben werden; darf bei Sgl. u. Kdr. bis zum vollendeten 6. Lebensjahr nicht als Inhalation angewendet werden. Nebenw.: Selten Kontaktexzeme, allergische Reaktionen, Hustenreiz. An Haut und Schleimhäuten können verstärkte Reizerscheinungen auftreten. Eine Verkrampfung der Atemmuskulatur (Bronchospasmen) kann verstärkt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass in sehr seltenen Fällen, insbesondere bei Kleinkindern, Atemnot auftreten kann. Enthält Cetylstearylalkohol. Packungsbeilage beachten. (Stand Mai 2013). Aristo Pharma GmbH, Waltenroder Str. 8-10, 13435 Berlin.

ARISTO

Tabelle 4

Angeborene Stoffwechselstörungen, bei denen Mikrozephalie gefunden wurde (nach Neuhäuser et al., 1981, S. 1.214)

Störung des Aminosäurenstoffwechsels

- Phenylketonurie (r)
- Hyperlysinämie (r)
- Hyperammonämie (Ornithintranscarbamylase-Mangel) (x)

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

- Galaktosämie (r)
- Mukopolidose II («I-Cell Disease») (x)

Störungen des Lipidstoffwechsels

- Orthochromatische Leukodystrophie (r)
- Pelizäus-Metzbacher-Krankheit (x)
- Alpers-Krankheit (r)
- Metachromatische Leukodystrophie (r)
- Gangliosidosen, besonders GM2-Gangliosidose Tay-Sachs (r)

Andere Stoffwechselstörungen

- «Kinky-hair disease» (Menkes-Syndrom) (x)
- Westphal-Wilson-Krankheit (hepato-lentikuläre Degeneration) (r)
- Methylmalonazidurie (r)

r = autosomal rezessiv, x = geschlechtsgebunden rezessiv vererbt

drei einen Kopfumfang 4-männlich-3-Standard-Abweichungen, 10 einen Kopfumfang < männlich-2-Standard-Abweichungen und 13 einen Kopfumfang = männlich-2-Standard-Abweichung. Eine Mikrozephalie kommt also bei Frühgeburten gehäuft vor. Eine pränatale Diagnose der Mikrozephalie ist in einzelnen Fällen durch die Ultrasonografie möglich gewesen.

Schinzel und *Litschgi* (1984) berichteten von einer Familie, deren erstes Kind mit Mikrozephalie und spastischer Tetraplegie geboren wurde. Während der zweiten Schwangerschaft wurde erst in der 15. Graviditätswoche eine Mikrozephalie durch Ultrasonografie diagnostiziert. Die Schwangerschaft wurde in der 24. Woche auf Wunsch der Eltern unterbrochen (Prostaglandin-Infusion). Der Abortus war ausgeprägt mikrozephal.

Pescia et al. (1983) erwähnten, dass eine pränatale Diagnose der Mikrozephalie durch Ultrasonografie nicht bei jedem Fall erfolgreich gestellt werden kann.

Russell et al. (1984) veröffentlichten einen Beitrag über »Mikrohydranenzephalie« (3 früh verstorbene Säuglinge, 1 männlich – 2 weiblich mit »prominence of the occipital bone and scalp rugae«). Die Mikrozephalie wurde zwischen der 32. und 36. Woche der Gravidität durch Ultrasonografie diagnostiziert.

In den letzten Jahren wurde bekannt, dass die Kinder chronisch alkoholkranker Mütter häufig mit einer Oligophrenie oder angeborenen Anomalien geboren werden. Über die schädigende Wirkung von Alkohol während der Gravidität schrieb unter anderem

Smith (1979). Mikrozephalie besteht bei den meisten Fällen von Alkoholem-bryopathien (*Jones* et al., 1974). Die Gynäkologen empfehlen heute den Verzicht auf Alkohol während der Gravidität zur Prophylaxe von Entwicklungsstörungen des Fötus.

Außer bei Chromosomen-Aberrationen und bei Fehlbindungssyndromen wird Mikrozephalie auch bei einer Reihe von angeborenen Stoffwechseldefekten beobachtet. Die meisten Stoffwechselstörungen sind mit einer autosomal-rezessiven und seltener X-chromosomal-rezessiven Erbanlage verbunden. Heute sind zirka 100 metabolisch-genetisch bedingte Oligophrenieformen bekannt (*Harbauer* et al., 1980). Eine Mikrozephalie wird nicht allzu selten bei Patienten mit unbehandelter Phenylketonurie gesehen (6–10%; *Neuhäuser* et al., 1981). Bei den meisten Kindern von Müttern mit Phenylketonurie, die keine Diät oder trotz Diät einen höheren Phenylalanin-Spiegel während der Gravidität zeigen, ist eine Mikrozephalie gefunden worden («Maternal PKU fetal effects», *Smith*, 1982, S. 434–435). *Neuhäuser* et al. (1981) stellten erbliche Enzymdefekte, die mit einer Mikrozephalie assoziiert sind, wie in Tabelle 4 aufgeführt, zusammen.

Eigene Ergebnisse

Unter 1.105 in dem Zeitraum vom 01.09.1984 bis 30.05.1986 lebenden Patienten in den Rotenburger Anstalten der Inneren Mission fanden sich nach der Kopfumfangmessung 161 (14,57%) Mikrozephale (ohne Down-Syndrom). Die Geschlechtsverteilung der Merkmalsträger betrug 95 weiblich:66 männlich. Die Mikrozephalen mit Down-Syndrom wurden getrennt untersucht beziehungsweise statistisch ausgewertet. Aus der Einteilung der Mikrozephalen nach dem Kopfumfang ergaben sich 105 (9,5%) Patienten mit Kopfumfang außerhalb von zwei Standardabweichungen (darunter 32 oder 2,9% Grenzmikrozephale) und 56 (5,07%) mit Kopfumfang außerhalb

von drei Standardabweichungen. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts ist um so größer, je kleiner der Kopfumfang ist ($x^2 = 27$).

Hinsichtlich des Alters hat es bei 150 Anstaltspatienten unter 18 Jahren 17 (11,33%) mit Mikrozephalie, 18 (12,00%) mit Down-Syndrom und Mikrozephalie, 12 (8,00%) mit Makrozephalie und 103 (68,67%) mit Normozezephalie gegeben.

Unter 955 Anstaltspatienten im Alter von über 18 Jahren waren 144 (15,08%) Mikrozecephale, 55 (5,76%) mit Down-Syndromen und Mikrozephalie, 51 (5,34%) Makrozecephale und 705 (73,82%) Normozecephale.

Das Geschlechtsverhältnis der Makrozecephalen beider Altersgruppen zeigte ein deutliches Überwiegen männlicher Merkmalsträger.

Bei den Mikrozecephalen besteht Gleichgewicht im Geschlechtsverhältnis, das heißt 1:1 unter Patienten im Alter bis zu 18 Jahren, dagegen Überwiegen die weiblichen Merkmalsträger (2,28:1) unter Patienten im Alter von über 18 Jahren. Eine erhöhte Mortalität männlicher Patienten mit gleicher Symptomatik wurde als mögliche Erklärung dafür diskutiert. Die vollständige Einteilung der Mikrozecephalen nach Alter und Geschlecht zeigt eine erhöhte Mortalität der männlichen Merkmalsträger im Alter zwischen 30 und 55 Jahren mit besonderer Ausprägung nach dem 41. Lebensjahr. Die Lebenserwartung der Mikrozecephalen – unabhängig vom Geschlecht – scheint nach dem 51. Lebensjahr sehr gering zu sein.

Nach der Körpergrößenmessung von 1.105 Anstaltspatienten fanden sich 278 (25,16%) Minderwüchsige. Unter den Mikrozecephalen fanden sich 65 (40,37%) mit Minderwuchs ($x^2 = 231,7$). Andere 24 (14,91%) hatten eine Körpergröße unter der 10. Perzentile.

Unter 1.105 Anstaltspatienten hatten 132 (11,94%) ein Down-Syndrom. Von diesen hatten 73 (55,30%) eine Mikro-

zecephalie ($x^2 = 104,6\%$). Wenn man nun die Gesamtzahl der Merkmalsträger mit oder ohne Down-Syndrom betrachtet, dann beträgt die Häufigkeit der Mikrozecephalie 21,18% unter den 1.105 Patienten.

Unter 38 Mikrozecephalen wurden folgende Syndrome je einmal festgestellt: Zerebro-okulo-fazio-skeletales Syndrom (COFS), Dubowitz-, Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC)-, Smith-Lemli-Opitz-, Sjögren-Larson-, Aarskog- und Cornelia-de-Lange-Syndrom.

11 Mikrozecephale wiesen Ähnlichkeiten mit einer Alkoholembyopathie auf. Unter den umweltbedingten Syndromen wurden fetale Lues 5 Mal und Zytomegalie 1 Mal gefunden. Ein seltenes Syndrom mit Mikrozecephalie, Minderwuchs, zerebraler Parese, zerebralem Anfallsleiden, Oligophrenie schweren Grades und Autoaggressivität war bei zwei Geschwistern vorhanden.

28 Mikrozecephale sind zytogenetisch untersucht worden. Drei Mikrozecephale mit seltenen Chromosomenanomalien waren Anlass zur Untersuchung der Angehörigen, wobei eine genetische Beratung empfohlen wurde.

Bei den Mikrozecephalen ohne Syndrom oder Chromosomenanomalien fanden sich 75 (64,10%) Patienten mit fazialen Dysmorphien, wie zum Beispiel Gesichtasymmetrie, Augendysmorphien, Lippen- und Munddysmorphien, Ohren- beziehungsweise Nasendysmorphien.

Die Mehrzahl der Mikrozecephalen ist gekennzeichnet durch fliehende Stirn, tief liegende Augen, flachen Hinterkopf und zurückweichendes Kinn. Fehlbildungen waren bei 31 (19,25%) Mikrozecephalen vorhanden. Sie betreffen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, kongenitale Genitalanomalien, Agenesien der inneren Organe, kongenitale Herzfehler, Anomalien der Schilddrüsen und Hautanomalien. Oft waren Augenanomalien vorhanden (92 = 57,14%). Fußanomalien hatten 31

(19,25%), Handanomalien 9 (5,59%) sowie Wirbelsäulenanomalien 71 (44,10%) der Patienten. Es fanden sich Skoliose 35 Mal, Kyphose 2 Mal, Lordose 3 Mal und Kyphoskoliose 21 Mal.

Eine zerebrale Parese besteht bei den Mikrozecephalen häufiger (42,86%) als bei den Anstaltspatienten insgesamt (14,63%). Unter den Mikrozecephalen mit Kopfumfang außerhalb drei Standardabweichungen hatten 29 (51,79%) eine zerebrale Parese und unter den Mikrozecephalen mit Kopfumfang außerhalb von zwei Standardabweichungen hatten 40 (38,01%) eine zerebrale Parese. Es fanden sich 39 (56,52%) mit einer spastischen Tetraplegie, 18 (26,09%) mit einer spastischen Diplegie und 12 (17,39%) mit einer spastischen Hemiplegie.

Bei den Mikrozecephalen mit zerebraler Parese hatten 58 (84,06%) faziale Dysmorphien sowie zirka die Hälfte beziehungsweise 35 (50,72%) Minderwuchs. Hinsichtlich der Ursachen bei diesen Patientengruppen kommen am meisten exogene Faktoren in Betracht (39 = 56,52%).

Die röntgenologische Untersuchung der Wirbelsäule (bei 15 Patienten) und des Beckens (bei 20 Patienten) wurde dargestellt. Die Untersuchung der Reflexe ergab bei 53 (32,29%) der Mikrozecephalen einen pathologischen Befund.

Zerebrale Anfallsleiden hatten 55 (34,16%) Mikrozecephale. Häufiger kommt ein zerebrales Anfallsleiden vor unter Patienten mit Kopfumfang außerhalb von drei Standardabweichungen (24 = 42,86%) als unter Patienten mit Kopfumfang außerhalb von zwei Standardabweichungen (31 = 29,52%). Die Häufigkeit der Mikrozecephalen mit zerebralem Anfallsleiden beträgt unter 1.105 Anstaltspatienten zirka 5% ($x^2 = 123,1$). Der Typ des Anfallsleidens sowie die Elektroenzephalogramm-Befunde wurden diskutiert. Nicht selten sind Mikrozecephalien mit zerebralem Anfallsleiden mit einem Syndrom verbunden (16,36%).

Kopfläuse: Physikalische Therapie effektiver

Bad Nauheim. Kopfläuse parasitieren ausschließlich den menschlichen Kopf; die Übertragung erfolgt durch direkten Haar-zu-Haar-Kontakt. Typischerweise tritt Kopflausbefall (*Pediculosis capitis*) in Form von Kleinerepidemien auf (Kindergarten, Schule, Familie); Mädchen sind deutlich häufiger betroffen als Jungen. Mit ihrem Speichel können Kopfläuse eine Immunreaktion vom verzögerten Typ auslösen, die sich in Quaddeln und stark juckenden erythematösen Papeln manifestiert. Folge des Juckreiz-bedingten Kratzens sind Exkorationen und daraus resultierende bakterielle Superinfektionen. Mit jährlich 600–1.000 Neuerkrankungen pro 10.000 Kinder nimmt die *Pediculosis capitis* in Deutschland aktuell Platz 2 unter den Infektionskrankheiten im Kindesalter ein.

»Dimeticon-haltige Kopflausmittel, eine neue Generation topisch applizierbarer Pedikulozide, bekämpfen die Parasiten signifikant effektiver als Insektizide«, erläuterte *Prof. Dr. Hermann Feldmeier*, Berlin. Das rein physikalisch wirkende Medizinprodukt dringt in die Atemöffnungen der Laus ein und führt binnen kurzem zum Erstickungstod. Eine Resistenzbildung ist nahezu ausgeschlossen. Als klinisch belegtes Dimeticon-haltiges Kopflausmittel konnte NYDA® seine Effektivität in einer im brasilianischen Slum bei Kindern mit ausgeprägter *Pediculosis capitis* durchgeführten Studie nachweisen: Die Wirksamkeit war mit 97% signifikant. Zudem ließ sich zeigen, dass das Medizinprodukt nicht nur erwachsene Läuse sondern auch Larven und Nissen abtötet.

Marianne E. Tippman anlässlich eines Workshops am 21.05.2016 in Bad Nauheim. Veranstalter: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG

Die röntgenologische Untersuchung des Schädels bei 134 von 161 Mikrozephalen brachte häufig eine steile Schädelbasis zur Darstellung (54 = 40,30%).

Unter 31 durch Computertomografie (CT) untersuchten Mikrozephalen hatten 16 (51,61%) einen Hydrocephalus internus.

Zur Auffindung des IQ der Mikrozephalen sind Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK), Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), Primäre pädagogische Analyse und Curriculum der Sozialentwicklung (P-PAC) sowie die Vineland-Maturity-Skala als Tests verwendet worden. Der IQ der meisten Mikrozephalen liegt im Bereich der Imbezillität (66 = 40,99%) bis zur schweren intellektuellen Behinderung, das heißt IQ 20–34 (auch 66 = 40,99% der Patienten). Es besteht eine niedrigere Intelligenz unter Mikrozephalen mit kleinerem Kopfumfang und entsprechend eine höhere Intelligenz unter Mikrozephalen mit größerem Kopfumfang. Bei 59 Patienten (36,65%) war die Sprachentwicklung erheblich verzögert. Auffälligkeiten in Form von autistischen Zügen beziehungsweise Autoaggressivität und Aggressivität waren bei 16 (9,94%) Mikrozephalen vorhanden.

Die Ursachen der Mikrozephalie wurden diskutiert. Es fanden sich 46 Mikrozephalen mit Verdacht auf Störung einer Erbanlage. Am häufigsten kam ein autosomal-rezessiver Erbmodus in Frage (33 = 71,74%). In anderen Fällen wurde der Erbmodus als autosomal-dominant oder X-chromosomal angenommen. Unter 329 Geschwistern von 82 Mikrozephalen befanden sich 85 (24,92%) Merkmalsträger, 26 (7,9%) Oligophrene, 15 (4,56%) Fehlgeburten, 17 (5,17%) früh Verstorbene, 8 (2,43%) Zwillingen-, 6 (1,82%) Halb- und 172 (52,28%) angeblich unauffällige Geschwister. Bezüglich des Alters der Eltern von Mikrozephalen wurden keine besonderen Abweichungen von der Norm festgestellt (mittleres mütterliches Alter 28,0 Jahre). Bei den exoge-

nen Ursachen fanden sich Alkoholem-bryopathie (11 = 6,83%), Schwangerschaftskomplikationen (14 = 8,7%), Geburtskomplikationen (42 = 26,09%), postnataler Schaden (9 = 5,59%) und frühkindlicher Schaden (26 = 16,16%). Bei 24 Patienten (14,91%) blieben die Ursachen unbekannt. Eine strenge Einteilung in »exogene« und »endogene« Mikrozephalien wurde auch aufgrund der bei vielen Fällen gleichzeitig bestehenden exogenen und endogenen Faktoren vermieden.

Anmerkung

Die Arbeit ist aus der Inaugural-Dissertation des Verfassers zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Medizin der Georg-August-Universität in Göttingen aus der Abteilung Human-genetik im Zentrum Hygiene und Human-genetik des Fachbereichs Medizin aus dem Jahr 1988.

Literatur

Im Verlag abrufbar

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Nikolaos Rigas
Zentrum für Neurologie
und Psychiatrie
Zentrum für Kinder-
und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie
Paulsborner Straße 3
10709 Berlin
E-Mail nrigas@aol.com