

Klinische Forschung und Behandlung in der Pädiatrie

Clinical Research and Practice in Pediatrics

U. Göbel
L. Gortner

In der Kinderheilkunde und Jugendmedizin kommen etwa gleich viele unterschiedliche Diagnosen vor wie in der Inneren Medizin bei insgesamt nur geringer Fallzahldichte. Naturgemäß besteht eine unterschiedliche Wichtung der verschiedenen Diagnosegruppen wie angeborene Erkrankungen in der Kinderheilkunde und erworbene Leiden in der Inneren Medizin. Dies führt zwangsläufig zu unterschiedlichen Schwerpunktbildungen in der klinischen Forschung und Behandlung sowie Kooperationen mit anderen Fachdisziplinen.

Der Einzelfall hat in der Pädiatrie eine besondere Bedeutung, wie die Meilensteine der Diagnostik und Behandlung der Phenylketonurie zeigen.

Durch systematische Untersuchung bei einem Geschwisterpaar mit schwerster geistiger Behinderung erkannte mit einfachsten Untersuchungsverfahren der norwegische Kinderarzt Asbjørn Følling, der über gute chemische Kenntnisse verfügte, dass Eisen(III)-chlorid den Urin passager grün verfärbte, und dass dies auf einen erhöhten Gehalt von Phenylbrenztraubensäure zurück zu führen war. Wegen der großen strukturellen Ähnlichkeit zwischen der Phenylbrenztraubensäure und der Aminosäure Phenylalanin vermutete er, dass eine Störung in der Metabolisierung dieser Aminosäure für das schwere Krankheitsbild verantwortlich sei. Er veröffentlichte seine Beobachtungen 1934 [6] und schloss weitere systematische Untersuchungen an: Unter 430 behinderten Kindern, die in verschiedenen Heimen untergebracht waren, fand er achtmal die gleiche Störung.

Veranlasst durch die inständigen Bitten einer verzweifelten Mutter, bei deren zwei Jahre alten stark retardierten Tochter eine Phenylketonurie festgestellt worden war, errichtete der junge deutsche Arzt Dr. Horst Bickel während seines Gastaufenthaltes an der Universitätskinderklinik Birmingham zwei Jahrzehnte später den zweiten Meilenstein. Aufgrund der Überlegung, dass das mit der Nahrung zugeführte Phenylalanin für die schwere Entwicklungsstörung verantwortlich sei, eliminierte er alles Phenylalanin aus der Nahrung. Trotz der günstigen Beeinflussung der Entwicklung bei dem schon schwer beeinträchtigten Kleinkind wurde die Kausalität dieser diätetischen Behandlung kritisch hinterfragt und dann durch einen kurzfristigen gut dokumentierten Auslassversuch bewiesen [2].

Es dauerte dann noch weitere zehn Jahre bis zum dritten Meilenstein. Die amerikanischen Wissenschaftler R. Guthrie und A. Susi beschrieben ein mikrobiologisches Testsystem, das den Phenylalaningehalt semiquantitativ messen kann und

für Massenuntersuchungen aufgrund seiner Einfachheit und Zuverlässigkeit geeignet ist [9].

Inzwischen ist an die Stelle der mikrobiologischen Testung die Tandem-Massenspektrometrie getreten, mit der eine Vielzahl von metabolischen Störungen erkannt werden kann. Gefahndet wird in Deutschland zurzeit nach nur zwölf unterschiedlichen endokrinen und metabolischen Diagnosegruppen, deren Krankheitswert gesichert ist und für die wirksame Behandlungsverfahren verfügbar sind [22]. Trotz der nachgewiesenen Effizienz einer schon in den ersten Lebensstagen einsetzenden Frühtherapie bedarf es der regelhaften Überprüfung der Langzeitergebnisse und Adaptierung der Betreuung, wie landesweite Nachuntersuchungen für das Krankheitsbild der konnatalen Hypothyreose belegen [14]. Die vollständige soziale Reintegration der Patienten ist das Ziel, und deshalb bedarf es in der Diagnostik und Behandlung der fächerübergreifenden horizontalen und vertikalen Vernetzung bis in das Erwachsenenalter.

Dank der modernen molekulargenetischen Untersuchungsverfahren gelingt es zunehmend, Krankheitsbilder mit charakteristischer Symptomatik in eine ständig wachsende Zahl genetisch differenter Erkrankungen zu unterteilen. Hier sind vor allem die angeborenen Erkrankungen des Stoffwechsels, aber auch die stark zunehmende Zahl an Diagnosen für den sogenannten schweren kombinierten Immundefekt bzw. angeborenen Blutbildungsstörungen zu nennen, die ganz überwiegend einen autosomal rezessiven Erbgang haben. Bei monogenetischen Erkrankungen führen Homozygotie oder der Verlust der Heterozygotie bei nur einem defekten Gen zur Manifestation, während bei polygenetischen Erkrankungen auch die doppelte Heterozygotie von zwei verschiedenen defekten Genen krankmachende Wirkung haben kann. Unabhängig von den weiteren bekannten Störungsmöglichkeiten auf der chromosomalen Ebene wird erkennbar, dass hieraus sehr variable Krankheitsbilder resultieren können, wie es kürzlich beispielhaft für die Sichelzellanämie beschrieben worden ist [11].

Dieser Sachverhalt erschwert die Diagnostik, Prognoseeinschätzung und Therapiewahl im individuellen Krankheitsfall erheblich. Bei der geringen Fallzahldichte verdienen deshalb genaue Einzelfallbeschreibungen mit sorgfältiger diagnostischer Abklärung eine besondere Beachtung und können in unterschiedlicher Weise Orientierungshilfen sein. So ist kürzlich am Beispiel von drei sorgfältig diagnostizierten Kindern mit Kobalamindefekt als Folge von angeborenen Stoff-

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-993221
Klin Pädiatr 2008; 220: 2–4
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0300-8630

Korrespondenzadressen

Prof. em. Dr. U. Göbel
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
goebel@med.uni-duesseldorf.
de

Prof. Dr. L. Gortner
Kliniken für Kinder- und
Jugendmedizin
Universitätsklinikum des
Saarlandes
66421 Homburg/Saar
ludwig.gortner@uks.eu

wechselstörungen u.a. auf die Wichtigkeit von leicht erkennbaren Leitsymptomen (Mikrozephalus und megaloblastäre Anämie) für eine möglichst frühzeitige Diagnose und den möglichen Nutzen einer rasch einsetzenden Therapie hingewiesen worden [21]. Einzelfallbeschreibungen von ähnlich seltenen Erkrankungen (wie der L-2-Hydroxy-Glutarazidurie) als Ursache eines anderen häufigen Symptoms (Makrozephalus) erweitern die Differentialdiagnose und sind dadurch hilfreich, selbst wenn sich daraus zum jetzigen Zeitpunkt noch keine therapeutischen Konsequenzen ergeben [16]. Derartige Kasuistiken können auch zur erneuten Erweiterung des Krankheitsspektrums bei dem Neugeborenen-Screening führen.

Einfache retrospektive Studien mit allgemein verfügbaren Befunden sind geeignet, in systematischer Weise den Diagnosezeitpunkt für seltene Erkrankungen und damit den Therapiebeginn nach vorne zu verlegen. So ist die Kombination einer Lymphozytopenie und einer persistierenden Infektion mit Rotaviren bei Säuglingen mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) nicht nur als pathognomonisch anzusehen sondern möglicherweise auch diagnostisch wegweisend [12]. Insofern ist es schwer erklärbar, warum diese einfachen Untersuchungen nicht öfter als Suchtests bei Kindern mit Verdacht auf SCID eingesetzt wurden. Derartige Auswertungen, die die Handlungsweisen in allen Kliniken verändern können, sind aber nur möglich, wenn es vorher zu Schwerpunktbildungen in den Kinderkliniken mit Aufbau von klinischen Registern gekommen ist.

Ein anderer Weg, um bei seltenen Erkrankungen rasch einen Erkenntnisgewinn zu erzielen, sind regelmäßige Anfragen in gut überschaubaren Abständen an alle Kinderkliniken, ob bestimmte Erkrankungen in den zurückliegenden Wochen diagnostiziert und behandelt worden sind. Sinnvoll sind diese Umfragen vor allem dann, wenn die Schwere der Erkrankung generell eine stationäre Behandlung erfordert und eine klare Falldefinition vorliegt. Hierzu ist 1992 mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) eine Service-Einrichtung bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin geschaffen worden, an die sich bei einer – gemessen am Aufwand – niedrigen Nutzungsgebühr jeder Wissenschaftler mit einer geeigneten Fragestellung wenden kann [5]. Derartige Verfahren sind auch geeignet, prophylaktische Maßnahmen hinsichtlich ihrer Effizienz und ihrer Auswirkungen auf die Gesundheitsökonomie zu evaluieren. Sie sind dann besonders informativ, wenn sie mit unabhängigen anderen Erfassungssystemen kombiniert werden können, wie das am Beispiel der Varizellen-Schutzimpfung eindrucksvoll belegt worden ist [18].

Die klinische Arbeitsweise wird zunehmend durch Leitlinien geprägt, die besonders bei Erkrankungen mit sehr variabler Prognose und wenig überprüften Therapieempfehlungen von besonderer Wichtigkeit sind. Die Grundlage einzelner Aspekte derartiger Leitlinien sind oft Metaanalysen, um gerade bei widersprüchlichen Mitteilungen über eine kritische Bestandsaufnahme verfügen zu können; beispielhaft ist das Neuromonitoring mittels S100B-Protein in verschiedenen Teilbereichen der Pädiatrie zu nennen [20]. Eine frühzeitige und richtige Prognoseeinschätzung ermöglicht eine rasche Therapieintensivierung in der Risikosituation und bewahrt andere Patienten vor den Belastungen einer unnötigen Therapie; des Weiteren werden die immer knapper werdenden Ressourcen geschont, selbst wenn es sich nur um die Vermeidung unnötiger Untersuchungen handelt. Ein anderer Weg wird mit monoinstitutionell erarbeiteten interdisziplinären Empfehlungen gewählt; so können z. B. die Vorschläge zur antiepileptischen Therapie bei Kindern mit on-

kologischen Erkrankungen der erste Schritt zu einem vereinheitlichten Vorgehen bei diesem polyätiologischem Symptom sein [24]. Dagegen ist das Ergebnis einer Konsensuskonferenz zur Diagnostik und Therapie bei einem definierten Krankheitsbild als der wichtigste Zwischenschritt in Richtung auf eine evidenzbasierte Leitlinie zu werten, wie es für die Purpura Schönlein-Henoch in diesem Heft (Seiten 46–51) zu lesen ist [15]. Über eine mittlerweile jahrzehntelange Erfahrung in der flächendeckenden interdisziplinären Zusammenarbeit verfügt die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, so dass inzwischen ein dichtes Kompetenznetz zur Therapieoptimierung, Risikostratifizierung und Prüfung neuer Therapieverfahren aufgebaut worden ist [8]. Darüber hinaus definieren die kooperierenden Fachdisziplinen selbst zunehmend mehr die speziellen Anforderungen und Leistungsprofile [19, 23] und bauen fachspezifische Register durch die zentrale Dokumentation von Behandlungsdaten und Nachsorgeergebnissen auf [3]. Dagegen ist das Kieler Kindertumorregister im Rahmen der Referenzbegutachtung im Laufe von mehreren Jahrzehnten entstanden, wie am Beispiel der Teratome erkennbar ist [10]. Es erarbeitet in Kooperation mit der entsprechenden Therapieoptimierungsstudie Risikostratifikationen [7], ermittelt Inzidenzen für sehr seltene Krankheitszustände, wie z. B. die maligne Transformation von Teratomen [1]. Hierauf aufbauend werden molekularbiologische und molekulargenetische Untersuchungen zur Tumorphathogenese durchgeführt [10]. Die Nutzung derartiger Register für besondere Aufgaben bedarf jedoch einer Struktur, wie sie für das epidemiologische Kinderkrebsregister für die (Langzeit-) Nachsorge und Erfassung von Spätfolgen erst kürzlich beschrieben worden ist [4].

Diese Beispiele lassen unschwer den Grad der Vernetzung zwischen unterschiedlichen Kooperationspartnern auf der Grundlage der regulären stationären Krankenversorgung erkennen. Viele dieser Entwicklungen hat die *Klinische Pädiatrie* seit 1976 durch die regelmäßige Herausgabe von Schwerpunktheften im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie nachhaltig unterstützt.

Die rasche Information über aktuelle Erkenntnisse in komprimierter Form ist durch den regelmäßigen Abdruck der Abstracts von Tagungen der Fachgesellschaften gegeben [13, 17]. Die Veröffentlichung vollständiger Informationen zu einer Fragestellung in Form begutachteter Originalarbeiten ist zwar der Königsweg, jedoch reicht die Zeitspanne zwischen der Einreichung der begutachtungsfähigen Manuskripte und ihrer Veröffentlichung von fünf Monaten für die Schwerpunktheft bis zu mehr als einem Jahr für die allgemeinpädiatrischen Hefte; dies ist durch den hohen Bestand von noch nicht veröffentlichten Manuskripten bedingt. Möglicherweise kann hier die im September 2006 erstmals erschienene Zeitschrift *Pädiatrie up2date* Abhilfe schaffen, die in umfassender Weise auf dem aktuellen Stand des Wissens informiert und fortbildet. Dieser Schritt ermöglicht der *Klinischen Pädiatrie*, sich noch stärker auf die klinische Forschung und auf die Verbesserung von kooperativen bzw. interdisziplinären Behandlungsabläufen auszurichten. Gleichzeitig wird es von den Herausgebern und dem Verlag begrüßt, wenn zukünftig noch mehr Originalarbeiten, Kasuistiken und außergewöhnliche Krankheitsverläufe (Visite) in englischer Sprache eingereicht werden, um den internationalen Wissensaustausch zu erleichtern. Dies ist auch im Hinblick auf die zunehmenden internationalen Kooperationen sinnvoll. So werden nicht nur Referenzuntersuchungen in ausländischen Laboren angefordert [16, 21], sondern auch Patienten aus dem Ausland

nach den in Deutschland etablierten Protokollen behandelt und in diesen registriert [3, 7, 10]; zusätzlich bestehen direkte internationale Kooperationen zwischen Referenzeinrichtungen [10]. Um diese zunehmenden internationalen Entwicklungen, die gerade bei seltenen Erkrankungen besonders sinnvoll sind, auch seitens der *Klinischen Pädiatrie* erkennbar zu machen, wird der bisherige Untertitel *Zeitschrift für Klinik und Praxis* ab jetzt zugunsten *Clinical Research and Practice in Pediatrics* geändert. Berichte und Mitteilungen von Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen werden genauso wie die Abstracts von wissenschaftlichen Tagungen weiterhin in deutscher Sprache publiziert.

Literatur

- 1 Biskup W, Calaminus G, Schneider DT, Leuschner I, Göbel U. Teratoma with malignant transformation: Experiences of the cooperative GPOH protocols MAKEI 83/86/89/96. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 303–308
- 2 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2: 812–813
- 3 Bölling T, Schuck A, Pape H, Rübe C, Meyer F-M, Martini C, Timmermann B, Asadpour B, Kortmann R-D, Beck JD, Langer T, Paulides M, Königmann S, Willich N. Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 139–145
- 4 Calaminus G, Kaatsch P. Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 173–178
- 5 ESPED. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>
- 6 Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezibilität. *Z Physiol Chem* 1934; 227: 169–176
- 7 Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: The MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 309–314
- 8 Göbel U, Henze G. Therapieoptimierung, Risikostratifizierung und neue Therapieverfahren. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 129–131
- 9 Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338–343
- 10 Harms D, Zahn S, Göbel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 296–302
- 11 Hartmann K, Kulozik A. Genetische modulierende Faktoren der Klinik der homozygoten Sichelzellerkrankheit. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 170–173
- 12 Hennewig U, Schulz A, Adams O, Friedrich W, Göbel U, Niehues T. Hinweis auf schweren kombinierten Immundefekt durch Eosinophilie und Lymphopenie bei Säuglingen mit Rotavirusinfektion. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 343–347
- 13 Hofbeck M, Fuchs J. 55. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin gemeinsam mit der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 97–126
- 14 Höpfner S, Koehler N, Höpfner B, Rauterberg EW. Neugeborenenhypothyreosescreening in Deutschland: Retrospektive Analyse der Entwicklung von betroffenen Kindern am Beispiel des Bundeslandes Hessen. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 201–205
- 15 Hospach T, Klaus G, Holl-Ulrich K, Dannecker GE, Horneff G. Purpura Schönlein-Henoch – Ergebnisse der Wörlitzer Konsensusgespräche 2005 zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. *Klin Pädiatr* 2008; 220: 46–51
- 16 Hußmann O, Haas D, Neubauer BA, Kruse B, Huegens-Penzel M, Jakobs C, Hahn A. L-2-Hydroxy-Glutarazidurie – eine seltene Differentialdiagnose der Makrozephalie. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 72–73
- 17 Kabisch H. Abstracts der XX. Jahrestagung der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämie-Forschung. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 181–198
- 18 Knuf M, Neiß A, Wutzler P. Effektivität einer universellen Varizellen-Schutzimpfung in Deutschland: Eine epidemiologische und gesundheitsökonomische Analyse. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 203–212
- 19 Kortmann R-D, Bongartz R, Diekmann K, Dunst J, Flentje M, Gademann G, Christiansen H, Kamprad FH, Karstens JH, Pape H, Rühl U, Schmidt BF, Willich N, Schulz-Ertner D, Schwarz R, Timmermann B, Pohl F, Klingebiel T, Jürgens H, Rübe C. Anforderungen und Leistungsprofile der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO): Eine Bestandsaufnahme und Darstellung zukünftiger Entwicklungen. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 166–172
- 20 Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Polcher T, Strittmatter M, Gortner L. Neuromonitoring mittels S100B Protein: Stellenwert für die Neonatologie, pädiatrische Intensivmedizin und Pädiatrie. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 49–56
- 21 Müller P, Horneff G, Hennermann JB. Mikozecephalus und megaloblastäre Anämie als Leitsymptome einer seltenen angeborenen Störung des intrazellulären Kobalamin-Processings – 3 Kasuistiken. *Klin Pädiatr* 2007; 219: 361–367
- 22 Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinderrichtlinien“). *Bundesanzeiger* 2005; 60: 4833–4843
- 23 Schreiber-Gollwitzer B, Gallo A di, Mair S. Positionspapier der GPOH und der DLFH zur psychosozialen Versorgung pädiatrisch-onkologischer Patienten in der Akutklinik. *Klin Pädiatr* 2008; 219: 368–371
- 24 Tibussek D, Distelmaier F, Schönberger S, Göbel U, Mayatepek E. Antiepileptic treatment in paediatric oncology – An interdisciplinary challenge. *Klin Pädiatr* 2006; 218: 340–349