

Ein ganzheitliches Behandlungskonzept für das Prader-Willi-Syndrom

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) ist gekennzeichnet durch

Muskelhypotonie im Säuglingsalter, Kleinwuchs, kleine Hände und Füße, erhöhten Körperfettanteil ab dem Kleinkindalter, verminderte Muskelmasse, Skoliose, verminderten Ruheenergieverbrauch (REE = resting energy expenditure), verminderte Knochenmineraldichte, die zu Osteopenie und Osteoporose führen kann, Hypogonadismus, Funktionsstörungen des Hypothalamus und charakteristische Gesichtszüge. Daneben zeigen sich eine Hyperphagie, eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie Verhaltensstörungen, wie z.B. Selbstverletzungen durch das sog. „Skin picking“. Bei 70% der Patienten ist das Syndrom die phänotypische Ausprägung einer komplexen genetischen Störung, die durch eine de novo-Deletion beim Vater auf dem proximalen langen Arm des Chromosoms 15 (Region 15q11.2:15q13) verursacht wird. In 25% der PWS-Fälle liegt eine mütterliche Disomie des Chromosoms 15 (beide Chromosomen 15 stammen von der Mutter) vor, während sich das PWS in den übrigen Fällen auf einen Prägefehler durch Methylierung (Imprinting-Defekt) zurückführen lässt.¹ Das Prader-Willi-Syndrom und das Angelman-Syndrom (ein ebenfalls durch Veränderungen des Chromosoms 15 hervorgerufenes Syndrom mit gänzlich unterschiedlichem Krankheitsbild) waren die ersten Beispiele für die genomische Prägung („Imprinting“) beim Menschen bzw. für die unterschiedliche Expressierung der genetischen Information abhängig, ob von Vater oder Mutter vererbt. Das Prader-Willi-Syndrom ist eine der häufigsten Erkrankungen, die weltweit in Kliniken für Humangenetik diagnostiziert werden, und die bekannteste genetische Ursache für eine extreme Adipositas², deren vielfältige klinische Mani-

Einleitung. Die Behandlung von Kindern mit Prader-Willi-Syndrom (PWS) stellt eine neue Herausforderung auf dem Gebiet der pädiatrischen Endokrinologie dar. Die Beeinträchtigungen und Probleme der betroffenen Kinder sind so vielfältig wie bei kaum einer anderen typischen kinderendokrinologischen Krankheit vielleicht mit Ausnahme des Kraniopharyngeoms. Daher ist der größte Behandlungserfolg zu erwarten, wenn Kinder mit PWS im Rahmen eines multidisziplinären Therapieansatzes umfassend betreut werden.

Wir danken der Pharmacia Corporation für die Organisation eines Workshops zu diesem Thema, der am 24. April 2001 in St. Julians, Malta, stattfand und über den im vorliegenden Newsletter berichtet wird. Wie die Leserinnen und Leser bemerken werden, stehen wir bei der Entwicklung eines multidisziplinären Therapieansatzes zur Behandlung des PWS jedoch gerade erst am Anfang. Es liegt noch viel Arbeit vor uns; zunächst einmal müsste definiert werden, was genau unter einem „multidisziplinären Therapieansatz“ zur Behandlung des PWS zu verstehen ist. Beispielsweise wäre es erforderlich, dass ein erfahrener Facharzt die Leitung des Teams übernimmt und den Patienten und ihren Familien als Ansprechpartner zur Verfügung steht. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Wachstumshormontherapie zu einer sehr wichtigen therapeutischen Maßnahme in der Behandlung des PWS geworden ist. Ohne ein ganzheitliches Behandlungskonzept, das insbesondere eine Einschränkung der Kalorienzufuhr und die psychosoziale Unterstützung der Familien vorsieht, kommt es allerdings nicht zu einer Gewichtsabnahme, und die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten bleiben relativ gering.

Einige Einrichtungen verfügen über umfassende Fachkenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung des PWS. Dieses Know-how ist jedoch in den meisten Fällen auf die Erfahrung einer einzelnen Person zurückzuführen. Durch eine eingehende Analyse der Erfahrungen und Strategien dieser Einrichtungen und Personen kann ein multidisziplinäres, ganzheitliches Behandlungskonzept entwickelt werden, das es Einrichtungen auf der ganzen Welt ermöglicht, ihren PWS-Patienten eine optimale Versorgung zukommen zu lassen.

Dr. med. Urs Eiholzer
Herausgeber

Teilnehmer

Moderator

Urs Eiholzer, MD
Leiter der Stiftung Wachstum, Pubertät, Adoleszenz
Zürich, Schweiz

Sprecher

Dr. med. Urs Eiholzer
Leiter der Stiftung Wachstum, Pubertät Adoleszenz
Zürich, Schweiz

Margaret Gellatly, BSc(Hons), SRD
Ernährungsberaterin
Prader-Willi Syndrome Association (UK)
Chelmsford, Großbritannien

Dr. med. Phillip D. K. Lee
Direktor der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Children's Hospital of Orange County
Orange, Kalifornien, USA

Dr. med. Martin Ritzén
Professor für pädiatrische Endokrinologie
Karolinska-Krankenhaus
Stockholm, Schweden

Dr. Barbara Y. Whitman
Professorin für Entwicklungspädiatrie
St. Louis University
Cardinal Glennon Children's Hospital
St. Louis, Missouri, USA

Diskussionsteilnehmer

Dr. med. Giuseppe Chiumello
Professor für Pädiatrie
Institut San Raffaele
Mailand, Italien

Dr. med. Yukihiro Hasegawa
Leiter der Abteilung für Endokrinologie, Stoffwechsel und Genetik
Städtisches Kiyose-Kinderkrankenhaus Tokio
Tokio, Japan

Priv.-Doz. Dr. med. Berthold P. Hauffa
Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie und Endokrinologie
Universität GHS Essen
Essen, Deutschland

Dr. med. Maïthé Tauber
Professorin für Pädiatrie
Abteilung für Endokrinologie und Genetik
Kinderkrankenhaus Toulouse
Toulouse, Frankreich

Gefördert von der International Prader-Willi Syndrome Organization durch einen „unrestricted educational grant“ der Pharmacia Corporation.
(Deutsche Übersetzung aus dem Englischen mit Genehmigung der IPWSO)

festationen zu Morbidität und sozialen Einschränkungen führen können. So sind Lern- und Sprachfähigkeit, Selbstwertgefühl, emotionale Stabilität, soziale Wahrnehmung, zwischenmenschliche Kompetenzen und Familiendynamik ebenso wie Wahrnehmung und Verhalten beim PWS häufig beeinträchtigt.

Eine Gruppe internationaler Experten für PWS nahmen an dem Workshop teil, um ihre klinischen Erfahrungen auszutauschen und Strategien zur Behandlung des PWS zu entwickeln. Da das PWS verschiedene funktionelle und metabolische Störungen umfasst, benötigen Patienten mit PWS nach Ansicht der Expertengruppe verschiedene Therapiemaßnahmen zur optimalen Förderung von Wachstum und Entwicklung. Dazu gehören die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon (somatotropes Hormon, STH), Ernährungstherapie, Physio- und Ergotherapie, Logopädie, sozialpädagogische Betreuung, Verhaltenstherapie sowie die Unterstützung und Betreuung der Familie. Zur erfolgreichen Behandlung der Patienten ist ein multidisziplinäres Team erforderlich, dem u.a. ein PWS-Experte und ein Endokrinologe (eventuell ein- und dieselbe Person), eine Krankenschwester oder ein Krankenpfleger als Koordinator/in, ein Genetiker, ein Psychologe und ein Ernährungsberater angehören sollten. Ein solcher Ansatz wird in diesem Newsletter beschrieben.

Die Wirkung von Wachstumshormon auf physische Parameter beim PWS

Die Hauptursache für den Kleinwuchs ist bei den meisten Kindern und Jugendlichen mit PWS eine Fehlregulation der STH-Ausschüttung, die mit einer abgeschwächten Reaktion auf STH einhergeht. Die verringerte STH-Sekretion trägt vermutlich auch maßgeblich zu dem Mangel an Muskelmasse und der Osteopenie bei Patienten mit PWS bei, während der hypogonadotrope Hypogonadismus die mutmaßliche Hauptursache für Osteopenie und Osteoporose beim PWS ist.³ Vieles deutet darauf hin, dass ein durch die hypothalamische Dysregulation bedingter STH-Mangel nicht nur für die Wachstumsstörung, sondern auch für den Überschuss an Körperfett und den niedrigen Anteil an fettfreier Körpermasse bei PWS-Patienten verantwortlich ist.^{4,5} Durch eine Behandlung von PWS-Kindern mit Wachstumshormon wird das Längenwachstum normalisiert,⁶⁻¹⁰ die Zunahme von fettfreier Körpermasse begünstigt^{7,8,11,12} und die Fettmasse ver-

mindert.^{7,8,11,12} Diese günstigen Wirkungen der STH-Therapie lassen sich langfristig aber nur im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungskonzepts aufrecht erhalten, welches eine umfassende und altersgemäße Versorgung der Patienten unter Berücksichtigung der komplexen neuropsychologischen und endokrinen Bedürfnisse gewährleistet.

Die Rolle der STH-Therapie als Teil eines Gesamtbehandlungsplans für PWS wurde in den USA, der Schweiz und in Schweden umfassend untersucht.

Erfahrungen aus den USA

Parra und Mitarbeiter fanden 1973, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen einer abgeschwächten STH-Reaktion auf pharmakologische Stimuli und dem anomalen Wachstumsmuster bei PWS-Patienten besteht.¹³ 1987 berichteten Lee und Mitarbeiter erstmals, dass eine STH-Therapie zu einer signifikanten Beschleunigung des Längenwachstums bei Patienten mit PWS führt.⁶ In ihrer Studie wiesen alle Patienten anfangs niedrige Serumspiegel von STH und dem Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) auf, wobei sich der IGF-I-Spiegel unter der STH-Therapie normalisierte. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass der niedrige STH-Spiegel in diesen Fällen keine Folge der Adipositas war, und stützen damit die These, dass das unzureichende Längenwachstum bei Patienten mit PWS durch einen echten STH-Mangel verursacht wird.

1993 veröffentlichten Lee und Mitarbeiter die Ergebnisse einer nicht-kontrollierten Studie zur STH-Behandlung von 12 adipösen Kindern mit PWS, welche die entsprechenden Defekte am Chromosom 15 aufwiesen.¹⁴ Alle 12 Kinder hatten zu Beginn niedrige Serumspiegel an STH, IGF-I, IGF-II, IGF-Bindungsprotein-3 (IGFBP-3) und Osteocalcin. Unter der STH-Therapie kam es zu einer Normalisierung dieser Werte sowie zu einer Wachstumsbeschleunigung. Die Untersuchung mittels DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) zu Studienbeginn ergab einen hohen Körperfettanteil, eine normale Knochenmineraldichte (BMD; nicht gewichtskorrigiert) und einen sehr geringen Anteil an fettfreier Körpermasse. Innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der STH-Therapie konnten mittels DEXA unterschiedlich starke Veränderungen der Fettmasse, eine Zunahme der BMD und der fettfreien Körpermasse sowie eine Umverteilung der Fettmasse vom Rumpf zu den Oberschenkeln nachgewiesen werden. Ferner gaben die meisten Eltern ein verbessertes Verhalten und Appetitkontrolle an.

Die verminderte STH-Sekretion, die bei Kindern mit PWS häufig vorliegt, wurde von einigen Wissenschaftlern als Folge der Adipositas angesehen, sie ist allerdings auch bei nicht-adipösen Kindern mit PWS nachweisbar. Um herauszufinden, ob die insuffiziente STH-Sekretion eine Folge der Adipositas ist, untersuchten Angulo und Mitarbeiter 33 adipöse und 11 nicht-adipöse Kinder mit PWS.¹⁵ Dazu wurde die spontane STH-Sekretion über 24 Stunden gemessen und die STH-Konzentration nach Stimulation durch Insulin, Clonidin und Levodopa bestimmt. Von den 44 Studienteilnehmern reagierten 40 – darunter 10 nicht-adipöse Kinder – nicht auf mindestens zwei der Stimuli, und 43 wiesen eine verminderte STH-Spontanssekretion über 24 Stunden auf. Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass der STH-Mangel bei PWS nicht eine Folge der Adipositas ist, sondern maßgeblich zu der verminderten Wachstumsgeschwindigkeit und starken Adipositas – typisch für PWS – beiträgt.

In einer kontrollierten Studie aus dem Jahr 1999 untersuchten Carrel und Mitarbeiter die Auswirkungen der STH-Therapie auf Wachstum, Körperzusammensetzung, Muskelkraft und Beweglichkeit, Atemmuskelfunktion, REE und Fettverbrennung bei 54 Kindern mit PWS, bei denen zu Studienbeginn niedrige STH-Spitzenpiegel nach Stimulierung festgestellt worden waren.⁷ 35 Kinder wurden mit STH in einer Dosierung von 1 mg/m²/Tag behandelt, 19 blieben unbehandelt. Nach 12 Monaten wurden bei den mit STH behandelten Kindern eine signifikante Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit (**Abbildung 1**), eine Abnahme des Körperfettanteils sowie eine Verbesserung der Kraft und der Atemmuskelfunktion, aber keine signifikante Zunahme der REE festgestellt. Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass die STH-Therapie bei Kindern mit PWS nicht nur das Wachstum und die Körperzusammensetzung verbessert, sondern auch einige körperliche Beeinträchtigungen positiv beeinflusst. Während der 24-monatigen STH-Therapie kam es zu einer kontinuierlichen

Um Wachstum und Entwicklung von PWS-Patienten optimal zu fördern, sind verschiedene Therapiemaßnahmen erforderlich

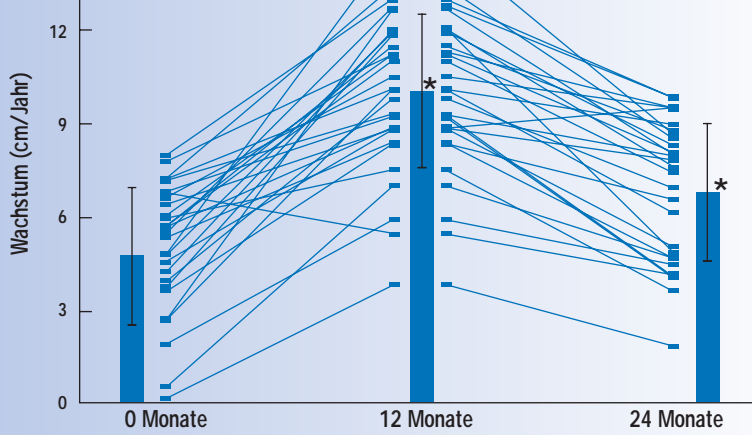


Abbildung 1. Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit PWS, die mit Wachstumshormon (STH) behandelt wurden. 35 Kinder wurden 24 Monate lang mit STH in einer Dosierung von 1 mg/m²/Tag behandelt, 19 erhielten keine Behandlung. Nach 12 Monaten wiesen die mit STH behandelten Kinder eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit auf. Die Wachstumsrate verlangsamte sich zwar zwischen dem 12-ten und dem 24-ten Monat, blieb aber signifikant höher als vor Studienbeginn (*p<0,01 gegenüber den Ausgangswerten [0 Monate]). (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist*. 2000;10(Suppl 1):43S-49S.)

Abnahme der Körperfettmasse, einer Zunahme der fettfreien Körpermasse sowie zu Verbesserungen der körperlichen Kraft und Beweglichkeit.⁸ Die Wachstumsgeschwindigkeit verringerte sich zwar zwischen dem 12-ten und dem 24-ten Monat, blieb aber dennoch signifikant höher als vor Therapiebeginn (p<0,01). Zur Erzielung dieser ermutigenden Ergebnisse empfehlen die Autoren, die STH-Therapie frühzeitig zu beginnen; wird die STH-Therapie erst im mittleren bis späten Kindesalter eingeleitet, ist eine Normalisierung des Körperfettanteils bei Patienten mit PWS oft nicht mehr möglich.² Jedoch sollte die STH-Therapie nicht vor dem zweiten Geburtstag begonnen werden, da noch keine schlüssigen Daten zur STH-Therapie im Säuglingsalter vorliegen. (In den USA haben 2001 klinische Studien zur STH-Therapie bei Säuglingen mit PWS begonnen). Zu Studienbeginn war bei 70% der Studienteilnehmer eine leichte bis mittelschwere Skoliose im Röntgenbild nachweisbar.⁸ Im ersten Studienjahr bestand kein signifikanter Unterschied in der Progredienz der Skoliose zwischen der mit STH behandelten Gruppe (mittlere Zunahme von 9,2° zu Studienbeginn auf 12,1°) und der Kontrollgruppe (Zunahme von 14,7° auf 16,6°). Auch im zweiten Jahr war in der mit STH behandelten Gruppe keine signifikant stärkere Zunahme der Verkrümmung feststellbar.

Die Untersuchung und Behandlung von Kindern mit PWS sollte durch ein multidisziplinäres Team erfolgen, das von einer Krankenschwester bzw. einem Krankenpfleger koordiniert wird und sich aus einem Spezialisten für PWS, einem Genetiker, einem Psychologen und einem Ernährungsberater zusammensetzt. Unterstützt werden sollte das Team durch Neurologen, Physio-

therapeuten, Sozialarbeiter und Pädagogen; außerdem sollte es die Möglichkeit zur Messung der Körperzusammensetzung (einschließlich einer Ganzkörper-DEXA) und zur Untersuchung trainingsphysiologischer Parameter geben. In der **Tabelle** sind die Punkte der Eingangsuntersuchung und Diagnostik aufgeführt. Während der STH-Behandlung werden Kontrolluntersuchungen alle 6 Monaten empfohlen. Da die Pubertätsentwicklung bei den meisten Patienten ausbleibt, sollte in Abhängigkeit von den klinischen und den DEXA-Befunden eine Substitutionstherapie mit Geschlechtshormonen in Betracht gezogen werden.

Erfahrungen aus der Schweiz

Das gestörte Sättigungsgefühl und der erniedrigte Energieumsatz bleiben grundlegende Defekte beim PWS. Die reduzierte Muskelmasse scheint die Folge einer verringerten körperlichen Aktivität zu sein, welche vermutlich durch einen Defekt im Zentralnervensystem verursacht wird. Die verminderte Muskelmasse wiederum stellt den Grund für den reduzierten Energiebedarf dar. Der Nutzen einer STH-Therapie bei Kindern mit PWS besteht nach Ansicht der Gruppe um Eiholzer in der Erhöhung der fettfreien Körpermasse und folglich auch des REE. Solange die Energiezufuhr nicht erhöht wird, führen diese Veränderungen zu einer Abnahme der Energiespeicher, hauptsächlich des Körperfetts, sowie zu einer erheblichen Veränderung des Phänotyps (**Abbildung 2**). Trotz der Normalisierung von Körpergröße und -gewicht unter der STH-Behandlung müssen sich die Kinder mit PWS auch weiterhin an eine um 25% reduzierte Energiezufuhr im Vergleich zu gesunden Kindern halten, damit ihr größenbezogenes Gewicht stabil bleibt. Da

Untersuchung

- Diagnosesicherung, genetische Beratung
- Umfassende körperliche Untersuchung
- Ernährungsuntersuchung und Beratung
- Physiotherapeutische Untersuchung (entwicklungsneurologischer und neuromuskulärer Status)
- Psychologische Untersuchung und Empfehlungen
- Pädagogische Untersuchung und Empfehlungen
- Vorschlag einer Wachstumshormontherapie und Einleitung des Genehmigungsverfahrens

Diagnostik

- DNA-Untersuchung
- Bestimmung von IGFBP-3, IGF-I, Schilddrüsenwerten, Lipidwerten (sonstige labordiagnostische Tests je nach klinischer Indikation)
- Untersuchung auf Glukoseintoleranz bei adipösen Patienten (Nüchternblutzuckerspiegel, glykiertes Hämoglobin, oraler Glukosetoleranztest, sofern indiziert)
- Messung der Körperzusammensetzung (DEXA, Anthropometrie oder anderes Verfahren)
- Psychologische und/oder pädagogische Tests
- Kraft- und Ausdauerstest

DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry; IGF-I=Insulin-like Growth Factor I; IGFBP-3=IGF-Bindungsprotein-3.

eine solche Reduzierung der Nahrungsaufnahme nur durch strikte Überwachung durch die Eltern möglich ist, sind Familien mit PWS-Kindern auf psychosoziale Unterstützung angewiesen. Im Folgenden werden die Schweizer Erfahrungen mit der STH-Therapie kurz zusammengefasst.

Eiholzer und l'Allemand beschrieben 23 Kinder mit genetisch gesichertem PWS und teilten sie in drei Gruppen ein: Gruppe 1 bestand aus Kleinkindern, die noch nicht adipös waren, Gruppe 2 aus präpubertären übergewichtigen Kindern und Gruppe 3 aus pubertären übergewichtigen Kindern. Alle wurden mit STH in einer Dosierung von 24 E/m²/Woche (-0,037 mg/kg/Tag), im Median für 4 Jahre (Spanne 1,5 bis 5,5 Jahre) behandelt.⁹ In Gruppe 1 lagen das Gewicht sowie das auf die Körpergröße bezogene Gewicht vor Behandlungsbeginn unter der Norm und stiegen während der Behandlung

kontinuierlich auf Werte im Normbereich an. In Gruppe 2 kam es zu einem deutlichen Längenzuwachs und einer beträchtlichen Abnahme des auf die Größe bezogenen Gewichts, womit eindeutig belegt war, dass diese adipösen Kinder unter der Behandlung nicht nur größer, sondern auch dünner geworden waren. In Gruppe 3 fiel die Wirkung von STH auf Wachstum und Gewicht jedoch geringer aus. Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass das Wachstum normalisiert und die vorhergesagte Endgröße erreicht werden kann, wenn die Wachstumshormontherapie früh genug begonnen wird. Eine so deutliche Verbesserung des Wachstums durch die Behandlung mit exogenem STH ist bislang nur bei Kindern mit STH-Mangel beschrieben worden.

Obwohl sich die Fettmasse unter der Behandlung mit exogenem STH erheblich verringerte,¹² – ermittelt durch DEXA – wurde, lag der Körperfettanteil bei den älteren Kindern (Gruppe 3) immer noch im oberen Normbereich (Abbildung 3). Der Einfluss von exogenem STH auf die Muskelmasse bei PWS war gering. Ein Muskelaufholwachstum, das anhand der fettfreien Körpermasse bestimmt wurde, war nur in den ersten 6 Behandlungsmonaten zu beobachten; danach verlief die Zunahme der Muskelmasse parallel zum Längenwachstum. Daraus wurde geschlossen, dass die Muskelmasse relativ reduziert blieb.

Das Hauptziel der Behandlung von Kindern mit PWS besteht in einer Verbesserung der Körperzusammensetzung. Den Schweizer Erfahrungen zufolge sind die Veränderungen der Körperzusammensetzung unter der STH-Therapie auf verschiedene Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei, die Kontrolle der Nahrungsaufnahme während der STH-Therapie entsprechend des verringerten Energiebedarfs beim PWS beizubehalten. Der Energiebedarf beim PWS liegt etwa 50% unter

dem für gesunde Kinder.¹⁷ Die Wachstumshormontherapie verändert nicht das Sättigungsgefühl, sondern erhöht den Energieverbrauch durch eine Zunahme der fettfreien Körpermasse um schätzungsweise 25%, wie in einer anderen Schweizer Studie nachgewiesen wurde.¹⁸ Gewicht pro Größe und BMI nehmen unter der STH-Therapie nur dann ab, wenn die Energiezufuhr nicht gleichzeitig erhöht wird. Daher müssen die Eltern die strikte Ernährungskontrolle mit der gleichen Konsequenz weiterführen wie vorher.

Um zu untersuchen, ob eine Zunahme der Muskelmasse im Kleinkindalter die motorische Entwicklung positiv beeinflusst, untersuchten Eiholzer und Mitarbeiter mit Hilfe des Griffith-Tests¹⁹ die psychomotorische Entwicklung bei 10 noch untergewichtigen Kleinkindern mit PWS während des ersten Jahres der STH-Behandlung.²⁰

Wie die Ausgangsuntersuchung ergab, waren die Kinder bezüglich der Parameter „Motorik, Hören und Sprechen“ signifikant stärker retardiert als bei anderen Entwicklungsparametern. Unter der STH-Behandlung verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten signifikant, während die Fähigkeiten des Hörens und Sprechens unverändert blieben. Die behandelten Kinder begannen durchschnittlich im Alter von 24,1 Monaten frei zu laufen, also 4 bis 6 Monate früher als unbehandelte Kinder mit PWS. Die motorische Entwicklung scheint sich demnach unter der STH-Therapie zu verbessern.

Bei älteren Kindern ist eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit – nach Ansicht der Eltern – der wichtigste therapeutische Effekt von STH.²¹ Nach einjähriger STH-Therapie konnte bei vier präpubertären adipösen Kindern im Alter von 7 Jahren, deren körperliche Leistungsfähigkeit mittels Ergometrie untersucht wurde, ein signifikanter Anstieg der maximalen und mittleren Kraft nachgewiesen werden. Eine derartige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt zu einer Zunahme der Aktivität, welche dann zusammen mit dem Wegfall des übergewichtigen Phänotyps, die Patienten und ihre Familien von einer Stigmatisierung befreit und somit deren Lebensqualität verbessert.

Die Schweizer Gruppe konnte zudem erstmals nachweisen, dass die Insulinsekretion bei Kindern mit PWS verzögert ist und niedriger ausfällt im Verhältnis zu ansonsten normalen, nicht-syndromalen adipösen Kindern und zu STH-substituierten Kindern ohne PWS.²² Weiter wurde festgestellt, dass der Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz bei PWS-Kindern



Abbildung 2. Kind mit PWS vor und 12 Monate nach der Behandlung mit Wachstumshormon (STH). Damit es unter der STH-Therapie zu einer Zunahme der fettfreien Körpermasse, einer Abnahme des Körperfetts und einer Stabilisierung des auf die Körpergröße bezogenen Gewichts kommt, müssen Kinder mit PWS ihre Energiezufuhr auf etwa 75% jener gesunder Kinder reduzieren.

unter STH-Therapie nur vorübergehend ansteigen.²² Eine dreijährige STH-Behandlung beeinträchtigte den Kohlenhydratstoffwechsel nicht, sondern wirkte der potenziellen STH-induzierten Insulinresistenz eher entgegen, indem die Fettmasse ab- und die Muskelmasse zunahm. Da die normale Insulinempfindlichkeit erhalten bleibt, scheint der Hauptmechanismus, der zur Diabetesentwicklung beim PWS führt, nach Ansicht der Wissenschaftler in einer reduzierten Sekretionsfähigkeit der pankreatischen Inselzellen (Beta-Zellen) zu liegen, welche auch unter der STH-Therapie weiter bestehen bleibt.

Den Schweizer Wissenschaftlern zufolge unterscheidet sich der Fettstoffwechsel bei PWS und bei nicht-syndromaler Adipositas in einigen Aspekten. Beim PWS sind die Triglyceridwerte normal (korrelieren aber dennoch mit abdominaler Adipositas); das LDL-Cholesterin ist jedoch erhöht und das HDL-Cholesterin erniedrigt.²³ Beide Lipidwerte normalisieren sich unter STH-Behandlung; diese Veränderungen stehen aber nicht in Verbindung mit einer Veränderung des Körperfetts, sondern sind vermutlich auf die direkten Effekte des STH-Mangels und der exogenen STH-Verabreichung auf den Cholesterinstoffwechsel zurückzuführen, was auch bei erwachsenen Patienten mit STH-Mangel beschrieben wird.²⁴

Erfahrungen aus Schweden und Dänemark

Obwohl die positiven Wirkungen der STH-Therapie beim PWS in nicht-kontrollierten

Die STH-Therapie sollte frühzeitig begonnen werden, jedoch nicht vor dem zweiten Geburtstag, solange keine schlüssigen Daten zur STH-Therapie im Säuglingsalter vorliegen.

Studien nachgewiesen wurden, vertraten einige pädiatrische Endokrinologen weiterhin die Meinung, dass die niedrigen STH-Spiegel bei Provokationstests eine Folge der charakteristischen Adipositas seien, und hatten daher die Befürchtung, dass sich eine Behandlung mit exogenem STH nachteilig auf die endogene STH-Sekretion auswirken könne. Deshalb wurde die erste randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt, um die Wirkung der STH-Behandlung auf Wachstum, Körperzusammensetzung und andere Merkmale des Syndroms bei präpubertären Kindern zu untersuchen. Lindgren und Mitarbeiter veröffentlichten 1997²⁵ und 1998²⁶ die Ergebnisse dieser Studie und 1999 die Ergebnisse einer 5-jährigen Behandlungsphase.¹⁰

Nach einer 6-monatigen Untersuchungsphase wurden die 3- bis 12-jährigen PWS-Patienten randomisiert und entweder Gruppe A (n=15) zugeordnet, die mit STH in einer Dosierung von 0,1 IE/kg/Tag (0,033 mg/kg/Tag) zwei Jahre lang behandelt wurde, oder Gruppe B (n=15), die im ersten Jahr nicht und im zweiten Jahr mit STH in einer Dosierung von 0,2 IE/kg/Tag (0,066 mg/kg/Tag) behandelt wurde. Nach 2 Jahren wurde die STH-Therapie bei allen Kindern 6 Monate lang unterbrochen und anschließend in einer Dosierung von 0,1 IE/kg/Tag (0,033 mg/kg/Tag) fortgeführt. Durch das 6-monatigen STH-freien Intervall sollte nachgewiesen werden, dass die Wirkungen der STH-Behandlung reversibel sind, während die unterschiedlich hohen Dosierungen dazu dienen, eventuelle Wirksamkeitsunterschiede festzustellen. Vor der STH-Therapie wiesen alle Patienten einen niedrigen STH-Blutspiegel auf, wie durch häufige Probennahmen über 24 Stunden nachgewiesen wurde, sowie niedrige IGF-I- und Insulinspiegel. Während der ersten Studienmonate stieg der IGF-I-Spiegel in Gruppe A (STH-Therapie) rasch auf Werte über dem Normbereich an, während er in Gruppe B (keine Behandlung) im Wesentlichen unverändert blieb. Der Standard Deviation Score (SDS) der Wachstumsgeschwindigkeit erhöhte sich im ersten Jahr der STH-Behandlung in Gruppe A von -1,9 auf 6,0 und stieg auch im zweiten Jahr weiter an, jedoch etwas langsamer. In Gruppe B nahm der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Studienjahr (keine Behandlung) leicht ab, stieg aber im zweiten Jahr der Studie (STH-Therapie) rasch von -1,4 auf 10,1 an. In dem 6-monatigen behandlungsfreien Intervall ging die Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Gruppen stark zurück, ebenso wie der SDS der

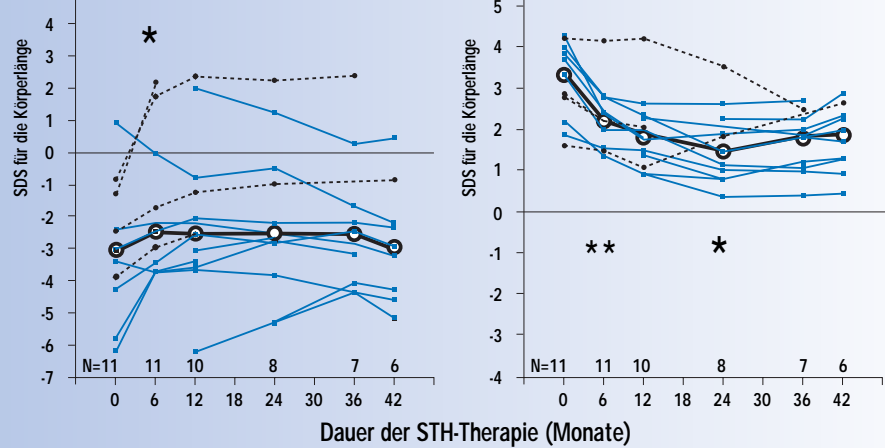


Abbildung 3. Mittels DEXA gemessene Körperzusammensetzung bei 16 Kindern mit PWS. Die Körperzusammensetzung ist ausgedrückt als der auf die Körperlänge bezogene Standard Deviation Score (SDS) und ist im Vergleich zu den Referenzwerten einer niederländischen Population von Kindern dargestellt, die älter als 4 Jahre oder größer als 100 cm waren.¹⁶ In den Diagrammen sind die Medianwerte (dicke schwarze Linien) sowie die individuellen Verläufe untergewichtiger Kleinkinder (n=4; blaue gestrichelte Linien), präpubertärer übergewichtiger (n=8; blaue durchgezogene Linien) und pubertärer Kinder mit PWS (n=4; gepunktete Linien) zu sehen, die mit Wachstumshormon (STH) behandelt wurden mit signifikanten Unterschieden gegenüber den Ausgangswerten nach 6, 24 und 42 Monaten (*p<0,05, **p<0,01 [Wilcoxon-Test]). (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi Syndrome. Horm Res. 2000;53(Suppl 3):44-52.)

Körperlänge. Durch die Wachstumshormonbehandlung konnte der Körperfettanteil von 40% auf 30% reduziert und die Querschnittsfläche der Oberschenkelmuskulatur um 33% erhöht werden, wie mittels Computertomographie bestimmt wurde; außerdem kam es zu einer Zunahme der isometrischen Muskelkraft. Darüber hinaus schien die STH-Therapie nach Angaben der Eltern auch günstige Effekte auf Psyche und Verhalten zu haben, die aber nach Beendigung der Therapie nicht anhielten. Die kognitiven Funktionen (IQ) blieben jedoch unverändert; auch gaben die Eltern keine Veränderung des Appetits an. Wie die Autoren betonten, musste die strikte Kontrolle der Energiezufuhr während der STH-Therapie beibehalten werden, um die erwünschte Abnahme des Körperfetts zu erreichen.

Patienten mit PWS schlafen bekanntlich bei Inaktivität leicht ein, was man bislang auf die Adipositas-bedingte Atemstörung (Pickwick-Syndrom) zurückführte. Wie Lindgren und Mitarbeiter allerdings nachwies,²⁷ sind die CO₂-Ansprechbarkeit, die Ventilation und der zentrale Atemantrieb bei PWS-Patienten deutlich vermindert und konnten durch die STH-Therapie verbessert werden. Die verminderte CO₂-Ansprechbarkeit weist auf eine bislang unbekannte Funktionsstörung der Chemorezeptoren hin.

1999 wurden die Daten der 5-jährigen Follow-up-Phase von 18 dieser Kinder veröffentlicht.¹⁰ Nach Wiederaufnahme der STH-Therapie im Anschluss an die 6-monatige Behandlungspause stieg der SDS der Körperlänge erneut an (Abbildung 4). Der SDS des Body Mass Index (BMI) stabilisierte sich bei

1,7 in Gruppe A (n=9) und bei 2,5 in Gruppe B (n=9). Bei 16 Kindern blieben der Nüchterninsulin- und der Nüchternblutzuckerspiegel sowie der HbA_{1c}-Wert (glykiertes Hämoglobin) im Normbereich. Die zwei anderen Kinder entwickelten im Anschluss an eine rasche Gewichtszunahme einen nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, wobei sich die Glukosehomöostase aber nach Absetzen von STH wieder normalisierte. Wie aus unveröffentlichten Daten nach 7-jähriger Studiendauer hervorgeht, normalisierte sich die mittlere Körperlänge unter fortgesetzter Therapie.

Klinische Behandlung der Verhaltensbesonderheiten beim PWS

Der Hypothalamus spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Appetits, der Schmerzempfindlichkeit, der Körpertemperatur und des Tag-Nacht-Rhythmus; all diese Funktionen sind i.d.R. bei PWS-Patienten gestört. Außerdem hat der Hypothalamus einen bedeutenden Einfluss auf die Steuerung der Gefühle und des Gedächtnisses; Kinder mit PWS zeigen typischerweise einen Gefühlsüberschwang und eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses. Die Auswirkungen dieser Störungen auf das Verhalten manifestieren sich klinisch jedoch erst im

Als die STH-Therapie für 6 Monate unterbrochen wurde, ging die Wachstumsgeschwindigkeit stark zurück.

Prader-Willi-Syndrom

Jugendalter. Ab der Geburt bis zum Alter von 3 Jahren besteht das Hauptproblem bei PWS-Patienten zunächst in der extremen Muskelhypotonie, die paradoxerweise zu Ernährungsschwierigkeiten führt. Im Alter von etwa 3 Jahren stehen die verzögerte Sprachentwicklung und die beginnende Hyperphagie im Vordergrund, jüngere Kinder mit PWS werden aber gewöhnlich als freundlich, liebevoll und kooperativ beschrieben.²⁸ Mit Erreichen des Jugendalters werden die Verhaltensprobleme charakteristischerweise zur zunehmenden Belastung für PWS-Patienten und deren Familien. Jugendliche mit PWS werden als stur, impulsiv, manipulativ, reizbar, stimmungslabil, zornig, beharrlich, egozentrisch, fordernd und mit einer Neigung zu Wutanfällen bei Frustration beschrieben.

auch echten Psychosen, infolge derer erwachsene PWS-Patienten letztendlich nicht in der Lage sind, erfolgreich in Wohn- und Arbeitsgruppen zu leben. Interessanterweise sind viele der charakteristischen Verhaltensweisen von Patienten mit PWS, wie etwa kognitive Einschränkung, Hortungsverhalten, beeinträchtigtetes Urteilsvermögen, Leugnen von Defiziten, Unfähigkeit zur Beobachtung des eigenen Verhalten und zwischenmenschliche Konflikte, auch bei Patienten mit traumatischer Hirnschädigung zu beobachten. Bei Patienten mit PWS ist die Hirnschädigung jedoch genetisch bedingt und scheint im Gegensatz zur traumatischen Hirnschädigung das gesamte Gehirn zu betreffen. Das Prader-Willi-Syndrom kann daher als globales entwicklungsneuropsychologisches Syndrom

Entwicklung metakognitiver Fähigkeiten (Fähigkeit zur Anwendung von Wissen auf neue Situationen). Die meisten Patienten mit PWS erreichen in IQ-Tests Werte zwischen 60 und 80, wobei der IQ aber zumindest bei einigen Patienten zwischen 90 und 100 oder leicht darüber liegt. Die funktionellen Fähigkeiten sind jedoch vollkommen unabhängig von den IQ-Werten und scheinen eher mit dem Ausmaß der kognitiven Einengung zusammenzuhängen. Aufgrund der beeinträchtigten metakognitiven Fähigkeiten können Patienten mit PWS ihr typischerweise umfassendes Faktenwissen nicht praktisch oder produktiv anwenden. Die Schwierigkeit bei sequentiellen Verarbeitungsprozessen sowie die Sprachdefizite sind die Ursache für die meisten Verhaltensstörungen und die Unfähigkeit zur Änderung bestimmter Verhaltensweisen. Die Schwäche bei der Verarbeitung sequentieller Informationen macht sich nicht nur bei einfachen Rechenoperationen bemerkbar, sondern umfasst auch die Unfähigkeit, Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu erkennen. Aufgrund dieses Problems sind vollkommen andere Strategien zur Verhaltensmodifikation notwendig, als herkömmlicherweise eingesetzt werden, da PWS-Patienten Bestrafung oder Belohnung nicht mit vorausgegangenem Verhalten verbinden können. Bei vielen PWS-Patienten mit häufigen Verhaltensproblemen ist eine Verhaltensmodifikation aber durch Veränderungen des Umfelds möglich. Diese Veränderungen erfordern allerdings Kreativität, harte Arbeit und Ausdauer; denn häufig dauert es viele Monate, bevor eine Verhaltensänderung eintritt, und Veränderungen des Umfelds und der familiären Situation sind nicht immer möglich. Als besonders problematisch erweisen sich unterschiedliche Vorstellungen der Eltern in der Erziehung. Kinder mit PWS, deren Verhalten im Hinblick auf Depressions- und Angstsymptome besonders auffällig ist, stammen nämlich häufig aus Familien, in denen nach Angaben der Eltern über Erziehung heftig diskutiert wird. Dies gilt zwar ebenso für normale Kinder; doch Kindern mit PWS fehlt die Flexibilität normaler Kinder. Daher wird eine Familientherapie empfohlen, sobald die Diagnose eines PWS bei einem Säugling oder Kleinkind gestellt ist.

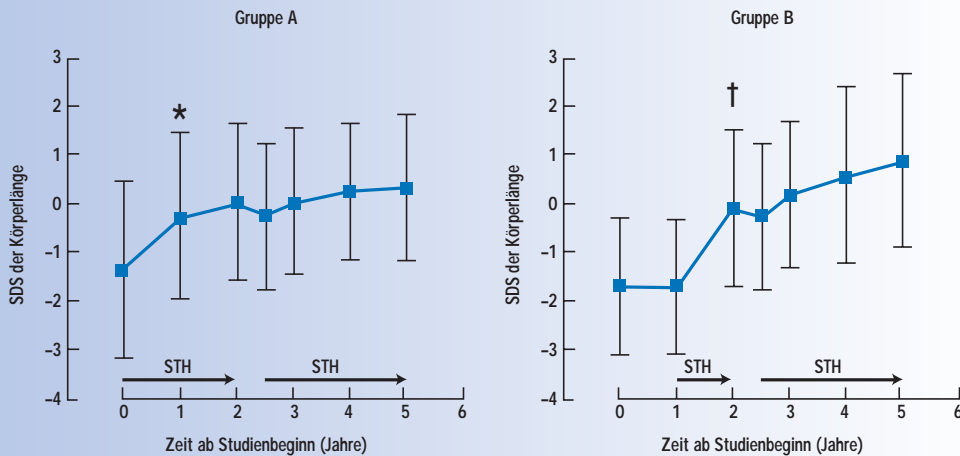


Abbildung 4. SDS-Werte der Wachstumsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 30 Monaten bei Patienten mit PWS, die mit Wachstumshormon (STH) nach unterschiedlichen Therapieschemata behandelt wurden.

Gruppe A erhielt 2 Jahre lang STH in einer Dosierung von 0,1 I.E./kg/Tag (0,033 mg/kg/Tag). Gruppe B wurde im ersten Jahr nicht behandelt und erhielt im zweiten Jahr STH in einer Dosierung von 0,2 I.E./kg/Tag (0,066 mg/kg/Tag). Nach 2 Jahren wurde die STH-Therapie bei allen Kindern für 6 Monate unterbrochen und dann mit einer Dosierung von 0,1 I.E./kg/Tag (0,033 mg/kg/Tag) fortgeführt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD. (* $p < 0,001$ gegenüber den Ausgangswerten; † $p < 0,03$ gegenüber den Ausgangswerten.) (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. The Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Acta Paediatr Suppl. 1999;433:109-111.)

Der Wechsel von einer Aktivität zu einer anderen wird zunehmend schwieriger, mitunter ist auch der Tag-Nacht-Rhythmus gestört. Das durch die zentrale Appetitregulationsstörung bedingte Verhalten, so dramatisch es auch sein mag, stellt nur eine von vielen neuropsychologischen Störungen dar, die dieses Syndrom kennzeichnen, wobei sich das Essverhalten häufig noch am einfachsten beeinflussen lässt.

Begleitet werden diese Verhaltensmerkmale häufig von Depression, Zwanghaftigkeit oder

charakterisiert werden, dessen Verhaltensmanifestationen auf eine Funktionsstörung des Zentralnervensystems zurückzuführen sind, die anatomisch und biochemisch noch nicht vollständig beschrieben ist.

Neben den Verhaltensproblemen wurden bei PWS-Patienten vier kognitive Defizite identifiziert: mentale Retardierung, Sprachverarbeitungsprobleme, Lernbehinderung in Verbindung mit einer Störung des Kurzzeitgedächtnisses und der Fähigkeit zur sequentiellen Verarbeitung²⁹ sowie Unvermögen zur

**Eine
Familientherapie
wird empfohlen,
sobald die Diagnose
eines PWS gestellt
ist.**

Bei vielen Patienten mit PWS sind die Verhaltensprobleme durch verhaltensmodifizierenden Ansätze jedoch nicht beeinflussbar; in diesen Fällen wird häufig eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen. Leider werden die Verhaltensprobleme aber durch Psychopharmaka häufig nur noch verschlimmert. Wie eine Umfrage ergab, die zwischen 1989 und 1993 bei Eltern von Kindern mit PWS durchgeführt worden war, wurde zur Behandlung der Verhaltensstörungen fast jedes erhältliche Psychopharmakon verordnet.^{30,31} Die meisten Medikamente waren unwirksam oder verstärkten das Auftreten der Symptome; nur drei – Haloperidol, Thioridazin und Fluoxetin – erwiesen sich als wirksam.³² Neueren Erkenntnissen zufolge besitzen alle Serotonin spezifischen Wiederaufnahme-Hemmer eine unspezifische verhaltensstabilisierende Wirkung, die durch weniger Wutausbrüche, eine deutliche Abnahme der Gereiztheit und einen verringerten Wiederholungszwang, jedoch nicht durch eine spezifische antidepressive Wirkung gekennzeichnet ist.³³ Auch andere Psychopharmaka, wie etwa das atypische Neuroleptikum Olanzapin und das Antikonvulsivum Valproinsäure, könnten wirksam sein. Für alle Medikamente gilt allerdings, dass sie bei einigen PWS-Patienten überaus positive Wirkungen hervorrufen, sich bei anderen hingegen äußerst nachteilig auswirken können; zudem lösen Psychopharmaka bei vielen Patienten mit PWS Überempfindlichkeitsreaktionen aus. Zur Erzielung der erwünschten Wirkung benötigen PWS-Patienten nur ein Viertel bis zur Hälfte der Standarddosis eines Psychopharmakons; höhere Dosen verursachen häufig toxische Wirkungen und eine Rückkehr der Verhaltensstörungen.³³ Im Allgemeinen sollten Psychopharmaka nur dann eingesetzt werden, wenn alle anderen Behandlungsverfahren, einschließlich der Verhaltensmodifikation und Umfeldveränderungen, versagen.

Außerdem ist zu beachten, dass sich Appetitzügler zur Beherrschung der Esslust und der Essanfälle als unwirksam erwiesen haben.¹ Medikamente (u.a. Amphetamine und Wirkstoffe, die die Fettaufnahme hemmen), die häufig bei „normaler“ Adipositas wirksam sind, scheinen die zentralnervösen oder peripheren Mechanismen, die der Esslust und der Hyperphagie beim PWS zugrunde liegen, nicht zu beeinflussen. Solange es kein Medikament gibt, das eben dieses Ziel erreichen kann, hängt eine erfolgreiche Behandlung allein von einer Kontrolle durch das Umfeld, der Prävention von Essanfällen und einem

verständnisvollen Betreuer ab, der weiß, dass das ständige Hungergefühl dieser Patienten mitverantwortlich für ihre Reizbarkeit ist.

Was die Wirkung der STH-Therapie auf das PWS-typische Verhalten und die damit verbundenen Probleme betrifft, so geht aus Elternumfragen hervor, dass sich einige Verhaltensweisen bessern und sich keine verschlechtern.^{28,34} Da sich die Verhaltensprobleme bei Kindern mit PWS gewöhnlich im Lauf der Zeit verschlechtern, ist auch schon das Ausbleiben einer Verschlechterung als positives Behandlungsergebnis zu werten. Zu den positiven Auswirkungen der STH-Therapie auf das Verhalten, die von Eltern anekdotisch berichtet wurden, zählten im Einzelnen vermehrte Energie, höhere Aktivität aus eigenem Antrieb, Verbesserung der persönlichen Hygiene, Abnahme von „nervendem“ Verhalten, mehr Eigenverantwortung und geringeren Wiederholungszwang.^{28,34} Außerdem wurden Verbesserungen der Aufmerksamkeitsphasen und der Folgsamkeit sowie ein Rückgang von Angst, Depression und Zwangsgedanken angegeben; Zwangshandlungen und Schulleistungen hingegen blieben unverändert. Die Wachstumshormontherapie wirkte sich überdies günstig auf das körperliche Erscheinungsbild aus, und zwar innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn. Unter der STH-Behandlung normalisierte sich bei allen Patienten das Aussehen von Händen, Füßen und Rumpf und bei 81% auch das Aussehen des Kopfes. Diese Veränderungen können sich auch positiv auf die sozialen Interaktionen des Patienten auswirken. Außerdem hatten 97% der Patienten mehr Energie, und 83% steigerten spontan ihre körperliche Aktivitäten, ohne von den Eltern dazu angehalten zu werden.

Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit PWS: Diät, Bewegung und Änderung der Lebensgewohnheiten

Umfragen aus GB aus den Jahren 1989–1999, lieferten wertvolle Erkenntnisse über die Bedeutung veränderter Lebensqualität bei PWS. Vom Ernährungsstandpunkt aus sind zwei Phasen beim PWS zu unterscheiden: die anfängliche Gedeihstörung und die anschließende Adipositas. Die Gedeihstörung ist hauptsächlich auf die Muskelhypotonie zurückzuführen, die im Säuglingsalter Saugprobleme verursacht; zur Deckung des Energiebedarfs kann daher die Ernährung über eine Nasen-Magensonde bis zu 2 Monate lang erforderlich sein. Anzeichen

für Ernährungsschwierigkeiten bei PWS-Säuglingen sind Veränderungen der Stimme oder des Schreis, Husten beim Schlucken, verstärktes Sabbern, häufiges Erbrechen, Obstipation, Atemwegsinfektionen, Reizbarkeit beim Füttern, langsame Nahrungsaufnahme und unzureichende Gewichtszunahme. Bei Säuglingen, die keine Saugprobleme haben, lässt sich der Energieverbrauch durch spezielle Sauger reduzieren. Durch eine frühzeitige Umstellung von der reinen Milchnahrung auf weiche Kost wird der Energiebedarf verringert; mit der Einführung von fester Nahrung geht der Appetit auf Milch zurück.³⁵ Etwa 33% der älteren Säuglinge mit PWS sind jedoch nicht in der Lage, weiche Nahrung, die für Einjährige angemessen ist, zu sich zu nehmen; zudem erfolgt die Umstellung auf feste Nahrung bei Kindern mit PWS typischerweise später als bei nicht-syndromalen Kindern, und 42% der Kinder mit PWS sind im Alter von 5 Jahren noch nicht fähig, feste Nahrungsmittel zu kauen.³⁶

Der Übergang von der Gedeihstörung zur Hyperphagie geschieht in der Regel zwischen dem 2-ten und 4-ten Lebensjahr und scheint neuerdings eher früher einzutreten. Trotz ihres geringeren Energiebedarfs sind die Kinder nun vom Essen geradezu besessen und beginnen, nach Nahrung zu suchen und Essen zu stehlen. Die Essanfälle sind möglicherweise auf den ständigen Appetit zurückzuführen, der durch das gestörte Sättigungsgefühl bedingt ist.³⁷ Die überwiegende Mehrheit der Eltern von PWS-Kindern versuchen, das Gewicht ihrer Kinder zu kontrollieren, aber die konsequente Einhaltung des Diätplans ist äußerst schwierig. Normalerweise kann hier eine starke Kalorienbeschränkung über kurze Zeit zu Hause oder über längere Zeit im Krankenhaus Abhilfe schaffen, doch nach Meinung einiger Familien gibt es keine Mittel, das wirklich etwas nützt.

Durch Steigerung der körperlichen Aktivität kann allerdings der Energieverbrauch erhöht, eine negative Energiebilanz begünstigt, der Energieumsatz nach Arbeitsleistung angehoben, Muskelmasse aufgebaut, eine Osteoporose verhindert, eine Skoliose gebessert und das allgemeine Wohlbefinden gesteigert werden. Jedoch scheinen nur sehr wenige PWS-Patienten an einer strukturierten Bewegungstherapie teilzunehmen. Geeignet für Patienten mit PWS wären Aerobic, Muskelkräftigung, Dehnübungen und Physiotherapie. Als Sportarten, die sie akzeptieren, erweisen sich Radfahren, Skating, Trampolinspringen, Tanzen und Ballspiele.

Zu den durchführbaren Lebensstilveränderungen zählen in jedem Fall die Kontrolle der Esslust und des Stehlens von Nahrungsmitteln, aber ebenso die Förderung von sozialer Integration und Unabhängigkeit. Als Kontrollmaßnahmen zur Einschränkung der Hyperphagie kommen das Abschließen von (Kühl-)Schränken, in denen Nahrungsmittel aufbewahrt werden, ein beschränkter Zugang zu Geld oder Kreditkarten sowie das Verbot, an der Essenszubereitung teilzunehmen, in Frage. Viele dieser Kontrollmaßnahmen und Einschränkungen wirken aber leider der Förderung von sozialer Integration und Unabhängigkeit entgegen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Aufgrund seiner vielfältigen körperlichen und psychischen Manifestation sollte die Behandlung des PWS im Rahmen eines multidisziplinären Therapieansatzes erfolgen, der eine umfassende Versorgung des Patienten gewährleistet. Klinische Studien bestätigen, dass eine Wachstumshormontherapie bei Kindern mit PWS das Längenwachstum normalisiert, die Zunahme von fettfreier Körpermasse begünstigt und den Körperfettanteil vermindert. Diese positiven Wirkungen der STH-Therapie können langfristig aber nur in Kombination mit Ernährungskontrolle und -beratung, Physiotherapie sowie einer psychologischen und pädagogischen Untersuchung und Betreuung aufrechterhalten werden.

Die positiven Wirkungen der STH-Therapie können langfristig nur in Kombination mit einer Ernährungskontrolle, Physiotherapie sowie psychologischer und pädagogischer Untersuchung und Betreuung aufrechterhalten werden.

LITERATUR

1. Butler MG, Thompson T. Prader-Willi syndrome: clinical and genetic findings. *Endocrinologist* 2000;10(suppl 1):35-16S.
2. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist* 2000;10(suppl 1):43S-49S.
3. Lee PDK. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGf Res.* 2000;10(suppl B):S75-S79.
4. Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):50S-56S.
5. Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Horm Res.* 2000;53(suppl 3):44-52.
6. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;28:865-871.
7. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr.* 1999;134:215-221.
8. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2000;137:42-49.
9. Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res.* 2000;53:185-192.
10. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;433:109-111.
11. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.* 1998;87:28-31.
12. Eiholzer U, l'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res.* 2000;53:200-206.
13. Parra A, Cervantes C, Schultz RB. Immunoreactive insulin and growth hormone responses in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 1973;83:587-593.
14. Lee PD, Hwu K, Henson H, et al. Body composition studies in Prader-Willi syndrome: effects of growth hormone therapy. In: Ellis KJ, Eastman JD, eds. *Human Body Composition. In Vivo Methods, Models, and Assessment.* New York, NY: Plenum Press; 1993:201-205.
15. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:393-400.
16. Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA, Krenning EP, de Muinck Kaizer-Schrama SM. Determinants of body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:232-238.
17. Stadler DD. Nutritional management. In: Greenswag LR, Alexander RC, eds. *Management of Prader-Willi Syndrome.* New York, NY: Springer-Verlag; 1995:88-114.
18. Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome. Effects of Human Growth Hormone Treatment. In: Savage MO, ed. *Endocrine Development Series.* Vol 3. Basel: Karger; 2001:51-54.
19. Brandt I. Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. Weinheim and Basel: Beltz Verlag; 198.
20. Eiholzer U, Malich S, l'Allemand D. Does growth hormone therapy improve motor development in infants with Prader-Willi syndrome? [letter]. *Eur J Pediatr.* 2000;159:299.
21. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, et al. Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr.* 1998;157:368-377.
22. l'Allemand D, Schlumpf M, Torresani T, Girard J, Eiholzer U. Insulin secretion before and under 3 years of growth hormone (GH) therapy in Prader-Willi syndrome (PWS) [abstract]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000 (suppl 1);108:127.
23. l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2000;159:835-842.
24. Vahl N, Jorgensen JO, Hansen TP, et al. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:529-536.
25. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, et al. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. The Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;423:60-62.
26. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.* 1998;87:28-31.
27. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzén EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO2 response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1999;158:936-940.
28. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. A treatment/control group study of growth hormone treatment: impact on behavior—a preliminary look. *Endocrinologist.* 2000;10(suppl 1):31S-37S.
29. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:1125-1130.
30. Whitman BY, Greenswag L. The use of psychotropic medications in persons with Prader-Willi syndrome. In: Cassidy S, ed. *Prader-Willi Syndrome and Other Chromosome 15q Deletion Disorders.* Berlin: Springer Verlag in cooperation with NATO Scientific Affairs Division; 1992:223-231.
31. Greenswag LR, Whitman BY. Long term follow-up of use of Prozac as a behavioral intervention in 57 persons with Prader-Willi syndrome. *Proceedings: 2nd Prader-Willi Syndrome International Scientific Workshop and Conference.* 1995 [abstract 20].
32. Whitman B, Greenswag L. Psychological issues in Prader-Willi syndrome. In: Greenswag L, Alexander R, eds. *Management of Prader-Willi Syndrome.* 2nd ed. New York, N Y: Springer Verlag; 1995:125-141.
33. Whitman B, Greenswag L, Boyt M. The use and impact of psychotropic medications for managing behavior in persons with Prader-Willi syndrome. *Proceedings 13th Annual Prader-Willi Association Scientific Conference.* July 22, 1998; Columbus Ohio.
34. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics.* 2002;109:e35. <http://www.pediatrics.org>.
35. Shaw V, Lawson M. Principles of paediatric dietetics. In: Shaw V, Lawson M, eds. *Clinical Paediatric Dietetics,* 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 2001:Chap 1.
36. Morris M. Feeding the young child with PWS. *The Gathered View.* 1993;18(1):6-7.
37. Lindgren AC, Barkeling B, Hagg A, et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr.* 2000;137:50-55.