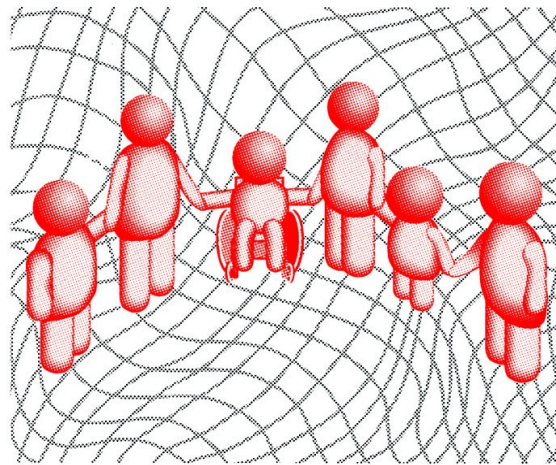


Kindernetzwerk e.V.

für Kinder, Jugendliche und (junge) Erwachsene mit
chronischen Krankheiten und Behinderungen

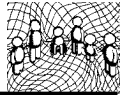
KINDERNETZWERK



WIR HELFEN WEITER

Krankheitsübersicht

Alpers-Syndrom



AN ALLE BEZIEHER UND NUTZER DIESER KRANKHEITSÜBERSICHT

Mit den in dieser Krankheitsübersicht enthaltenen Informationen bietet das **Kindernetzwerk e.V.** lediglich einen ersten Überblick über die Erkrankung, die Behinderung oder das entsprechende Schlagwort.

Alle Informationen werden nach bestem Wissen – mit tatkräftiger Unterstützung unseres pädiatrischen Beraterkreises und wissenschaftlichen Fachbeirats – aus diversen Quellen (Fachbücher, Fachartikel, Kindernetzwerk-Archiv sowie aus dem Internet) zusammengestellt.

Bei der Krankheitsübersicht wird darauf geachtet, dass die Informationen verständlich und gut leserlich geschrieben sind. Wir möchten Eltern, Betroffenen und Nichtmediziner dadurch ermöglichen, insbesondere auch seltene Erkrankungen besser zu verstehen.

Wir streben einen möglichst hohen Grad an Aktualität an, können aber wegen des rapiden medizinischen Fortschrittes nicht in jedem Fall garantieren, stets den allerneusten Stand des Wissens komplett abzubilden. Gerade deshalb empfehlen wir, sich immer an einer der zuständigen Selbsthilfegruppen zu wenden (siehe beiliegende Adressen) um dort weiteres aktuelles Material anzufordern und individuelle Beratung einzuholen!

Die Krankheitsübersicht ist nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Eine Weitergabe an Dritte ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht gestattet. Die Unterlagen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Inhalte der beigefügten Materialien stellen keine Bewertung von Seiten des Kindernetzwerks dar, sondern dienen der übersichtlichen Zusammenfassung vorhandener Informationsmaterialien in kompakter Form.

Bei einem Teil der Krankheitsbildern liegen beim Kindernetzwerk noch umfassendere Informationen (Infopakete) vor. Näheres erfahren sie über die Geschäftsstelle.

Aufgrund der Seltenheit vieler Erkrankungen ist es nicht möglich, bei allen Krankheitsübersichten ein Fallbeispiel darzustellen. Falls Sie uns dabei unterstützen möchten, nehmen sie bitte Kontakt mit dem Kindernetzwerk e.V. auf.

Servicetelefon: 0 60 21/1 20 30 oder 01 80/5 21 37 39

Telefonzeiten : Mo 9-14.00 Uhr

Di/Do 9-13.00 Uhr

Mi 9-16.00 Uhr

Internet : www.kindernetzwerk.de

Alpers-Syndrom

*Alpers-Huttenlocher-Syndrom
Poliodystrophia cerebri progressiva
infantile Poliodystrophie
glioneurale juvenile Dystrophie*

Zusammengestellt für das Kindernetzwerk von:
Prof. Dr. Gerhard Neuhäuser, Gießen
07 /2009

Kurzbeschreibung

Genetisch bedingte degenerative Hirnerkrankung mit Entwicklungsverzögerung und meist rasch fortschreitenden Symptomen, vor allem epileptischen Anfällen und spastischer Bewegungsstörung, oft kombiniert mit einer Leberfunktionsstörung ([Mitochondriopathie](#)).

Symptome

Erste Symptome zeigen sich meist zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr (**infantiler Typ**), seltener und mit langsamerem Verlauf auch später (**juveniler Typ**), oft nach Infektionen oder sonstiger Belastung.

Selten ist eine **akute fetal-neonatale** Form mit Akinesie (Bewegungsarmut), Mikrozephalie (geringem Kopfumfang) und Anfällen.

Im Allgemeinen fällt nach ungestörter Schwangerschaft und normaler Geburt zunächst eine **leicht verzögerte Entwicklung auf mit muskulärer Hypotonie** (Schlaffheit), gelegentlich auch mit Hypertonie (Steifheit). Dann kommt es plötzlich zum Auftreten heftiger, sich häufig wiederholender **Anfälle mit umschriebenen oder ausgebreiteten Zuckungen (fokale und generalisierte epileptische Anfälle)**, auch als **Status epilepticus** (lang anhaltende Anfälle, die sich wiederholen, ohne dass das Bewusstsein wieder erlangt wird) oder als **Epilepsia partialis continua Kojewnikow** (andauernde Zuckungen bzw. Myoklonien einzelner Muskelgruppen). Die Anfälle erweisen sich als therapieresistent, sind also mit den üblichen Medikamenten nicht zu beeinflussen.

Die Entwicklung des Kindes stagniert, es entstehen zunehmend eine **Rigidität** und eine **Spastik** (spastische Tetraparese und allgemeine Versteifung der Muskeln), auch kommt es zu **Ataxie** (Gleichgewichtsstörung), **Dystonie** und **Choreoathetose** mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen sowie Hemiparesen (Halbseitenlähmung). Mit fortschreitender Erkrankung machen sich **kortikale Blindheit** (zentrale Störung des Sehvermögens) und **Hörverlust** bemerkbar. Bei völliger Versteifung und Reaktionsunfähigkeit („Enthirnungsstarre“) tritt der Tod oft im Status epilepticus ein, bei lang dauernden und sich häufig wiederholenden Anfällen.

Die **Mitbeteiligung der Leber**, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, zeigt sich durch das Auftreten einer **Gelbsucht (Icterus)** und Funktionsstörung mit Enzymveränderungen, es kann auch zu einer Bauchwassersucht (Aszites) und zum Leberversagen kommen. In der Leberbiopsie werden feingeweblich fibrotische und entzündlich wirkende Veränderungen mit Proliferation der Gallengänge nachgewiesen. Mitunter wird eine Kardiomyopathie (Herzmuskel- schwäche) beobachtet

Diagnostik

Die Diagnose ist nach Anamnese, Verlauf und klinischem Befund zu vermuten (therapieresistente Epilepsie, zunehmende Entwicklungsstörung, Leberfunktionsstörung) und durch biochemische sowie molekulargenetische Untersuchungsergebnisse zu bestätigen.

Man findet Hinweise auf eine **Störung im Energiestoffwechsel der Zellen**, also in den dafür verantwortlichen **Mitochondrien**. Betroffen ist vor allem das Cytochromsystem mit verschiedenen Komponenten der Atmungskette, es resultiert ein **Mangel an Pyruvat-Decarboxylase und Pyruvat-Dehydrogenase**. Durch eine Analyse des **mitochondrialen Genoms (mtDNA)** kann die Mutation des auf **Chromosom 15q25** lokalisierten Polymerase-Gamma-Gens (POLG1-Gen) nachgewiesen werden; es sind verschiedene Mutationen bekannt, vor allem G 8495 und W 7485 haben mit dem Syndrom zu tun.

Die **Magnetresonanztomographie des Gehirns** zeigt besonders parieto-occipital in der Rinde (Cortex) und charakteristischerweise auch im Thalamus (Sehhügel) gelegene Signalveränderungen. Im akuten Stadium sieht man Zeichen einer Hirnschwellung (Volumenvermehrung), später einer Hirnatrophie mit „walnussähnlicher“ Struktur. Im Liquor wird bei normaler Zellzahl oft ein erhöhter Eiweiß- und Lactatwert beobachtet, während das N-Azetylaspartat vermindert ist. Dies kann auch durch eine MR-Spektroskopie bestätigt werden.

Die **Laborbefunde** zeigen unter anderem durch die Vermehrung der Enzyme GOT, GPT und Gamma-GT eine Leberfunktionsstörung an.

Das **Elektroenzephalogramm** spricht mit occipital betonten rhythmischen Wellen hoher Amplitude und eingelagerten Spitzen sowie multifokal auftretender hypersynchroner Aktivität für das Vorliegen einer gesteigerten Anfallsbereitschaft. Die visuell evozierten Potentiale sind verändert oder erloschen.

Bei der **Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit** kann es Zeichen für eine hypomyelinisierende motorisch-sensorische Neuropathie als Miterkrankung peripherer Nerven geben.

In der **Muskelbiopsie** sprechen „ragged-red fibers“ für eine Mitochondriopathie.

Ursachen

Das Alpers-Syndrom wird durch eine **autosomal rezessiv** vererbte **Genmutation** verursacht.

Eine **Veränderung des auf Chromosom 15q2 lokalisierten Polymerase-Gamma-Gens (POLG1-Gen)** kann mit **Deletionen, Depletion** oder Punktmutationen im mitochondrialen Genom (mtDNA) assoziiert sein. Die unterschiedlichen molekulargenetischen Veränderungen führen zu einem weiten Spektrum an klinischer Erscheinungen („Multisystemerkrankung“) und erklären die ausgeprägter Variabilität der Symptome.

Über die **Pathogenese** ist nur wenig bekannt, hauptsächlich kommt es zu einer **Degeneration und damit zum Verlust von Nervenzellen im atrophisierten Großhirn**, das dann eine auffallend harte Konsistenz hat, sowie zu herdförmiger spongiöser Degeneration und Gliaproliferation.

Häufigkeiten

Bei autosomal rezessiver Vererbung kommt es zu Geschwistererkrankungen; die mitochondrial lokalisierten Gene werden nur über die Mutter vererbt.

Zur Häufigkeit sind keine Angaben möglich, da erst in der letzten Zeit durch die molekulargenetische Analyse eine sichere Diagnose gestellt werden kann und früher unterschiedliche Erkrankungen als Alpers-Syndrom angesehen wurden.

Differenzial-Diagnose

Es gibt dem Alpers-Syndrom ähnliche Erkrankungen („Alpers-like diseases“), die jedoch ohne eine Beteiligung der Leber einhergehen; das POLG1-Gen ist dann nicht nachweisbar.

Differentialdiagnostisch kommen auch in Betracht:

- Rasmussen- Enzephalitis
 - Reye-Syndrom
 - neuronale Ceroidlipofuszinose
 - andere mitochondriale Erkrankungen zum Beispiel das MELAS- Syndrom mit „stroke-like episodes“ (schlaganfallähnlichen Halbseitensymptome).
-

Früherkennung

Eine frühe Diagnose ist bei Auftreten hinweisender Symptome durch die molekulargenetische Untersuchung möglich. Diese kann auch für eine pränatale Diagnostik eingesetzt werden.

Standard- Therapie

Die Behandlung kann bisher nur symptomatisch sein. Dabei sind alle palliativen Möglichkeiten auszuschöpfen, um Beschwerden nach Möglichkeit zu mindern.

Zur Anfallsbehandlung ist Valproat ungeeignet, ja sogar schädlich, da es zu einer toxischen Leberschädigung führen kann.

Prognose

Die Prognose ist ungünstig, da es keine wirksame Therapie gibt. Es kommt bei unterschiedlichem Verlauf nach Monaten bis Jahren zum Tod, meist im Status epilepticus.

Beratung der Familien

Eine **genetische Beratung** muss individuell erfolgen und hat sich am Familienstammbaum sowie am molekulargenetischen Befund zu orientieren. Bei autosomal rezessiver Vererbung beträgt das Wiederholungsrisiko für Geschwister 25%.

Notwendig sind stets eine intensive sachliche Beratung, sobald die Diagnose gestellt ist, und begleitende Unterstützung der Familie bei den zahlreichen im Verlauf möglichen Komplikationen.

BUNDESVERBÄNDE

Bei folgenden BUNDESWEITEN ANLAUFSTELLEN können Sie Informationsmaterial anfordern. Fragen Sie dort auch nach Ansprechpartnern des jeweiligen Verbandes in der Umgebung Ihres Wohnortes! Falls vorhanden, sind auch Auslandsadressen mit aufgelistet. Bitte haben Sie dafür Verständnis, daß wir in Bereichen, in denen bereits bundesweite Ansprechpartner existieren, primär diesen Initiativen den Versand von Informationsmaterial und die Vermittlung spezieller Hilfen überlassen. Bei zusätzlichen Fragen können Sie sich natürlich jederzeit wieder an das Kindernetzwerk wenden!

European Mitochondrial Disease Network (EMDN)

15 Clough Road

GB- OL13 9LP Bacup, Lancashire

Tel.: 0044 1760 8709 70

Fax: 0044 1706 8709 70

e-mail: pprestonmitonet@netcentral.co.uk

Internet: www.netcentral.co.uk/emdn

United Mitochondrial Disease Foundation

8085 Saltsburg Rd / Suite 201

U.S.A. - Pittsburgh, PA 15239

Tel.: 001 4127 9380 77

Fax: 001 4127 9364 77

e-mail: info@umdf.org

Internet: www.umdf.org

Epilepsy Foundation

4351 Garden City Drive

U.S.A.- Landover MD 20785

Tel.: 001 3014 5937 00

Tel.: 001 8003 3210 00

e-mail: postmaster@efa.org

Internet: www.epilepsyfoundation.org