



ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

ESPED-Jahresbericht 1999¹

U. Creutzig, G. Giani, F. Hanefeld, G.F. Hoffmann, R. von Kries, U. Nowak-Göttl, R. Roos, U. Schlipköter, H.J. Schmitt, C.H. Wirsing von König im Auftrag des ESPED-Beirats²

Auch 1999 war der Rücklauf der Meldekarten mit durchschnittlich 94% erfreulich hoch. Nach Bundesländern unterschieden ergeben sich für 1999 Rücksenderaten von 69-99% (Median=96,5%) (Abb. 1)³. 73% der beteiligten Kolleginnen und Kollegen sandten alle 12 Karten zurück, bei 18% fehlten bis zu 3 Karten und 2% sandten 6-8 Karten an das ESPED-Büro. Nur 7% haben 1999 weniger als 6 Karten beantwortet (Abb. 2)³.

Der Arbeitsaufwand für 1999 zeichnet sich wie folgt ab: 185 Kliniken konnten keine der erfragten Erkrankungen melden, 30 Kliniken meldeten mehr als 12 Fälle (Abb. 3)³. Die durchschnittlichen Arbeitsbelastung für 1999 liegt bei 3,17 Fällen pro Klinik - niedriger als in den letzten Jahren: 1998 (3,25) und 1997 (3,96).

Die Hauptarbeitslast liegt bei den Kollegen, die nach der Meldung gebeten werden, den Fragebogen zu beantworten. Der Fragebogenrücklauf war auch 1999 wieder sehr gut – er variierte von 62% bis 100% (Median= 97%) (Abb. 4)³. Insbesondere diesen aber auch allen anderen beteiligten Kolleginnen und Kollegen möchten wir auch im Namen aller Studienleiter recht herzlich danken. Durch Sie wurde ESPED zu einem etablierten, auch international anerkannten Surveillance-System und damit zu einem Aushängeschild der deutschen Kinderheilkunde: Deutschland wurde zum europäischen Referenzland für die Erfassung der Wirksamkeit der Hib-Kombinationsimpfstoffe ausgewählt. Auch die Liste der in den Jahren 1999/2000 bereits erfolgten bzw. noch anstehenden Publikationen³ (n=7) unterstreicht den wissenschaftlichen Impact des Erfassungssystems.

ESPED ist mit einer Homepage im Internet vertreten: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>

Multiple Sklerose (MS) und Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) im Kindesalter (1.1.1997-31.12.1999)

In den vergangenen drei Jahren der Erhebung epidemiologischer Daten zu entzündlichen Entmar-

¹ Zusammengestellt durch R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

² Prof. Dr. Lentze (Bonn, Vorsitzender), Dr. Christoffel (Düsseldorf), Prof. Dr. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. Göbel (Düsseldorf), Frau PD Dr. Queißer-Luft (Mainz), Frau Dr. Siedler (Berlin), Prof. Dr. Wirth (Wuppertal)

³ Alle Abbildungen und die Publikationsliste finden Sie auf der ESPED-Homepage:

<http://www-public.uni-duesseldorf.de/~esped/rahmen.html>

kungserkrankungen des ZNS bei Kindern erfolgten insgesamt 232 Fallmeldungen an die ESPED-Zentrale. Nach Abzug von 35 Fehlmeldungen (keine Neuerkrankungen, Manifestationsalter über 15 Jahre, Doppelmeldungen) und 31 (noch) fehlenden Rückantworten konnten wir bisher 166 Fragebögen auswerten. Die Diagnose gesicherte Multiple Sklerose wurde bei 42 Kindern gestellt, bei 80 Kindern schien die Diagnose einer MS wahrscheinlich. Weiterhin wurden 18 Kinder mit einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) und 10 Kinder mit Verdacht auf eine ADEM gemeldet. Bei 16 Kindern wurde die Diagnose "andere Entmarkungserkrankung" gestellt.

Die 42 Kinder mit gesicherter MS (27 Mädchen, 15 Jungen) waren zwischen 6 und 15 Jahre alt (Mittelwert: 12 Jahre), bei den 80 Kindern mit Verdacht auf MS (41 Mädchen, 39 Jungen) betrug das Manifestationsalter 3-15 Jahre (Mittelwert: 11 Jahre), bei den 28 Kindern mit ADEM bzw. V.a. ADEM (13 Mädchen, 15 Jungen) betrug das Manifestationsalter 7 Monate bis 15 Jahre (Mittelwert: 7 Jahre).

Bei den insgesamt 122 Kindern mit MS und V.a. MS waren die am häufigsten genannten Erstsymptome cerebelläre (51), sensorische (49) und visuelle (46) Störungen, gefolgt von Hirnstammsymptomen (33) und pyramidalen Auffälligkeiten (31). Hingegen wurde seltener über cerebromentale Störungen (20) berichtet, und es wurden insgesamt nur 5 Fälle mit einer primären Blasen- oder Mastdarmstörung gemeldet.

Im MRT ließen sich in 108 Fällen cerebrale, in 47 Fällen Läsionen im Bereich des Hirnstamms oder des Rückenmarks sowie in 35 Fällen cerebelläre Entmarkungen darstellen. Die Liquordiagnostik führte bei 78 Kindern zum Nachweis oligoklonaler Banden, bei 64 Kindern zeigte sich eine zumeist geringe Pleozytose und bei 35 Kindern eine Eiweißerhöhung. In den neurophysiologischen Untersuchungen wiesen 45 Kinder pathologische VEP, 28 Kinder pathologische SSEP und nur 14 Kinder pathologische AEP auf.

Lediglich bei 6 der insgesamt 122 Fälle mit V.a. bzw. gesicherter MS lag eine positive Familienanamnese bezüglich einer Multiplen Sklerose vor, und nur in 9 Fällen wurde über einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf berichtet.

Zusammenfassend lässt sich aus der ESPED-Erhebung eine mit über 50 Neuerkrankungen/Jahr unerwartet hohe Inzidenz entzündlicher Entmarkungserkrankungen im Kindes- und Jugendalter ableiten. Von der bereits begonnenen Nachbefragung erhoffen wir uns weitere interessante Ergebnisse insbesondere hinsichtlich des Krankheitsverlaufes.

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. F. Hanefeld, Universitätskinderklinik, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen

Transientes Myeloproliferatives Syndrom (TMD) bei Kindern mit Down-Syndrom (1.1.1999-31.12.1999)

Im Beobachtungszeitraum erfolgten 15 Fallmeldungen an die ESPED-Zentrale. Nach Abzug von 3 Fehlmeldungen konnten wir somit 12 Kliniken mit der Bitte um Datenweitergabe anschreiben. In 7 der Fälle erhielten wir den Fragebogen zurück, 5mal waren die Eltern mit der Nachbeobachtung ein-

verstanden.

Weltweit gibt es bisher nur wenige Daten über die Häufigkeit des Auftreten eines Transienten Myeloproliferativen Syndrom (TMD) bei Neugeborenen mit Down-Syndrom. Neben Einzelfallbeschreibungen berichtet eine prospektive kanadische Studie über eine Inzidenz von 10% aller Neugeborenen mit Down-Syndrom. In der BFM-AML-Studie wurden von 1982 bis 1998 nur 32 Neugeborene mit Down-Syndrom und V.a. TMD bzw. kongenitale Leukämie gemeldet.

Bei einer Inzidenz von ca. 1000 Neugeborenen mit Down-Syndrom in Deutschland wäre nach der kanadischen Studie mit etwa 10 TMD-Neuerkrankungen/Jahr zu rechnen. Die bisher gemeldete Anzahl von Kindern entspricht dieser Erwartung und übertrifft die der in der Vergangenheit innerhalb der BFM-AML-Studie gemeldeten Kinder deutlich.

Erstmalig sind detaillierte Angaben zu den Krankheitsverläufen möglich:

3 der betroffenen Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt: 1 Mädchen vor der 36. Schwangerschaftswoche, 2 Jungen in der 36. Schwangerschaftswoche. Das Geburtsgewicht lag zwischen 1640-3430g.

Die myeloischen Blasten, nicht unterscheidbar von leukämischen Blasten, wurden in der Regel erstmals während der ersten Lebenswoche im peripheren Blut dokumentiert. Die dokumentierte maximale Leukozytenzahl lag im 1. Lebensmonat bei 84.600/ μ l. Der Blastenanteil im Differentialblutbild variierte in den ersten vier Lebenswochen zwischen 5-69%. Am Ende des ersten Lebensmonats waren noch zwischen 0-25% Blasten im Differentialblutbild nachweisbar. Eine begleitende Thrombozytopenie ($<100.000/\mu$ l) trat bei 3 Kindern, ein Hämoglobinwert <9 g/dl bei 7 Kindern auf. Eine Hepatomegalie war zu diesem Zeitpunkt in 2 Fällen nachweisbar. Keines der dokumentierten Kinder verstarb an den Folgen der TMD.

Eine zytoreduktive Therapie wurde nur bei einem der Kinder bei einer Leukozytenzahl von 60.400/ μ l begonnen. Die Lactatdehydrogenase im Blut (LDH), als Parameter für die Intensität des Zellzerfalls, wurde in 5 Fällen mindestens 1mal bestimmt und war 4mal erhöht mit maximal 1900U/l. Die Harnsäure im Blut wurde nur in 2 Fällen analysiert und war dann auf maximal 8,1 mg/dl erhöht. Innerhalb des ersten Lebensmonats zeigte sich bei 2 der Kindern ein spontane Ausheilung der TMD, so dass keine Blasten mehr im peripheren Blut nachweisbar waren. Bei den anderen 3 Kindern waren auch nach dem 1. Lebensmonat noch myeloische Blasten im peripheren Blut zu differenzieren. Bei dem verstorbenen Kind liegt über den ersten Lebensmonat hinaus keine Information über die Leukozytenzahl bzw. den Blastenanteil vor.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem TMD im Neugeborenenalter an einer AML zu erkranken ist für diese Kinder innerhalb der ersten vier Lebensjahre deutlich erhöht. Bisher ist bei keinem der durch uns nachbeobachteten Kinder dieser Fall eingetreten.

Die weitere Erfassung und Analyse der klinischen Verläufe soll Aufschluss über die unterschiedlichen Ausprägung und Behandlungsbedürftigkeit der initialen TMD und über die Entwicklung einer AML innerhalb der ersten vier Lebensjahre ermöglichen.

Studienleiter:

Frau Prof. Dr. U. Creutzig, Frau Dr. M. Baumann, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Münster, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.1999-31.12.1999)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Bundesweit wurden 1999 384 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 9,7 pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahre für 1999 auf 76% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte deutlich niedriger als in den Vorjahren (1996-98: 86-88 %). Seit 1993 ist ein signifikanter Inzidenzanstieg zu beobachten ($p < 0,05$) (Tabelle 1).

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen

In Nordrhein-Westfalen wurden 1999 443 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren mit vollständigen Basisdaten erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 15,1 (95%-Konfidenzintervall (KI): 13,7 - 16,6) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-15 Jahre für 1999 auf 74% geschätzt. In der Altersgruppe der 11-15-Jährigen lag die Erfassungsgüte niedriger bei 66 %. Tabelle 2 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-99 auf der Basis der ESPED-Erfassung. Auch in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen ist ein signifikanter Inzidenzanstieg zu beobachten ($p < 0,05$).

Tabelle 1

Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Studienjahr	Inzidenz [pro 10 ⁵ Personenjahre]	95%-Konfidenzintervall
1993	7,0	6,2 · 7,8
1994	8,1	7,3 · 9,1
1995	10,3	9,3 · 11,3
1996	8,1	7,2 · 9,0
1997	8,3	7,4 · 9,3
1998	7,5	6,7 · 8,4
1999	9,7	8,8 · 10,8

Tabelle 2

Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW

Jahr	Alter	Inzidenz [pro 10 ⁵ Personenjahre]	95%-Konfidenzintervall
1996	0-4	9,0	7,2 · 11,1
	5-9	13,8	11,6 · 16,3
	10-14	13,1	10,9 · 15,6
1997	0-4	8,7	6,9 · 10,7
	5-9	12,8	10,7 · 15,2

1998	10-14	14,8	12,4 · 17,4
	0-4	7,8	6,1 · 9,8
	5-9	14,8	12,5 · 17,4
1999	10-14	14,5	12,2 · 17,1
	0-4	11,2	9,1 · 13,5
	5-9	15,1	12,9 · 17,8
	10-14	18,8	16,1 · 21,7

Follow-Up-Studie zum Diabetesverlauf im ersten Jahr nach Manifestation: erste Ergebnisse

Basierend auf der populationsbezogenen prospektiven Inzidenzstudie zum Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen wurde eine Follow-Up-Studie zum Verlauf des Diabetes im ersten Jahr nach Manifestation durchgeführt. Mittels standardisiertem Fragebogen wurden die im Zeitraum 01/1996 bis 12/1998 neuerkrankten Kinder und Jugendlichen bzw. die Familien ein Jahr nach Manifestation zu Therapie, Inanspruchnahme medizinischer Versorgung, Häufigkeit von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen) und zur Häufigkeit und Dauer stationärer Aufenthalte seit Erkrankungsbeginn befragt. Ferner wurden soziodemographische Daten erhoben. In gleicher Weise wurden Kontrollfamilien mit alters-, geschlechts- und regionsentsprechenden Kindern ohne Diabetes befragt, die über die Einwohnermeldeämter rekrutiert wurden.

Erste Ergebnisse liegen für die Hospitalisierung der 1996 und 1997 neuerkrankten Kinder und Jugendlichen vor. 373 Fälle (48% aller inzidenten Fälle) und 783 Kontrollen (35% der angesprochenen Familien) wurden ausgewertet:

- In der diabetischen Population wurden eine Inzidenz von Klinikaufenthalten von 0,34 (95%-KI: 0,29-0,39) sowie eine Anzahl von stationären Tagen von 2,36 (95%-KI: 2,22-2,50) Kliniktagen pro Personenjahr geschätzt.
- Kinder und Jugendliche mit Diabetes hatten im ersten Jahr nach Manifestation ein 4,7 (95%-KI: 3,5-6,5) mal höheres Risiko für einen Klinikaufenthalt und 7,7 (95%-KI: 6,7-8,9) mal mehr Klinik-tage als alters-, geschlechts- und regionsentsprechende Kontrollkinder ohne Diabetes.

Studienleiter:

Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Dr. A. Icks (MPH), [Dr. P. Herzig, (MPH) - 1992/95], Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Invasive *Haemophilus influenzae*-Infektionen in Deutschland (1.1.1998-31.12.1999)

Aus den Kinderkliniken wurden in den beiden Jahren insgesamt 51 systemische *H. influenzae*-Infektionen gemeldet – 30 im Jahr 1998 und 21 im Jahr 1999. Parallel zur Klinikerfassung wurde seit 1998 auch am Robert Koch-Institut Berlin über die mikrobiologischen Labors in Deutschland nach Fällen von systemischen *H. influenzae*-Infektionen im Kindesalter gefragt. Diese Parallelerfassung ergab insgesamt 77 Fälle, wobei 37 dieser Fälle bereits durch die Kliniken gemeldet worden waren. Es ergab sich somit eine Gesamtzahl von 91 systemischen *H. influenzae*-Erkrankungen in 2 Jahren.

Insgesamt 26 dieser 91 Erkrankungen waren nicht durch den Kapseltyp "b" hervorgerufen worden und somit durch Impfung nicht vermeidbar. In 24 Fällen war keine Typisierung erfolgt, so dass nicht beurteilt werden kann, ob es "impfpräventable Fälle" waren oder nicht. In 41 Fällen handelte es sich nachweislich um *Haemophilus influenzae* Kapseltyp b, also um Erkrankungen die potentiell durch die Impfung vermeidbar gewesen wären. 21/41 Erkrankungen betrafen jedoch Kinder, die nicht geimpft worden waren. Die übrigen Fälle betrafen Kinder, die zumindest eine Dosis eines Hib-Impfstoffes erhalten hatten. 12 dieser Kinder waren unvollständig geimpft, 8 Kinder waren altersentsprechend geimpft (eingeschlossen 2 Kinder mit vollständiger Grundimmunisierung aber fehlendem Booster im Alter von 17 bzw. 27 Monaten). Nur 1 Erkrankung trat bei einem Kind auf, das bereits eine Booster-Impfung erhalten hatte (Impfungen mit 4/6/9/19 Monaten, Erkrankung mit 41 Monaten).

An einer nachweislich nicht durch den Kapseltyp b hervorgerufenen invasiven *Haemophilus influenzae*-Infektion erkrankten 1998 insgesamt 10 von 51 Kindern (19,6%) und 16 von 40 Kindern (40%) im Jahr 1999. Die Daten der folgenden Jahre werden zeigen, ob es sich hierbei nur um einen relativen Anstieg oder auch um eine absolute Zunahme der Fälle handelt.

Darüber hinaus war es das Anliegen dieser Erhebung, die Wirksamkeit von DTPa-Hib-Kombinationsimpfstoffen zu überprüfen, da mit diesen Vakzinen niedrigere anti-Hib-Antikörpertiter erreicht werden als bei separater Injektion der Hib-Vakzinen. Insgesamt 26 Fälle betrafen Kinder, die vom Alter her eine der Kombinationsvakzinen mit azellulärem Pertussisanteil erhalten konnten – 15 von diesen Fällen waren nicht geimpft, 11 Fälle betrafen Kinder, die zumindest eine Dosis eines Hib-Konjugat-Impfstoffes erhalten hatten (6 davon einen DTPa-Hib-Impfstoff).

Durch Vergleich mit den Durchimpfungsraten der ab Juli 1996 geborenen Kindern in Deutschland konnte die Vakzine-Effizienz für die Hib-Konjugat-Vakzinen mit azellulären Pertussisanteil berechnet werden: Es ergab sich eine Vakzineeffizienz von 98,8% für Kinder mit vollständiger Grundimmunisierung und 97,4% für Kinder, die mindestens eine Dosis der Vakzine erhalten hatten. Somit ist die Annahme, dass die etwas geringeren Antikörpertiter nach Einsatz von Kombinationsvakzinen mit azellulären Pertussisanteil mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sein könnten, nicht begründet.

Die Hib-Erfassung wird fortgesetzt werden, um mögliche "späte Impfdurchbrüche" in der Kohorte der 1996 und später geborenen und DTPa-Hib geimpften Kinder ausschließen, die Wirksamkeit der seit 1998 in Deutschland verwendeten Fünffach-Vakzinen (zusätzlich IPV enthaltend) belegen und eine etwaige Zunahme der Rate der systemischen *Haemophilus influenzae*-Infektionen durch "nicht-Typ b-Stämme" erkennen zu können.

Auch weiterhin bieten wir **kostenfrei** die **Kapseltypisierung von *H.influenzae*-Stämmen** an, sofern diese aus einem normalerweise sterilen Körpergewebe isoliert wurden (Agglutinations-Technik, PCR). Bitte informieren Sie ggf. Ihr mikrobiologisches Labor und senden Sie die Isolate an: *Prof. Dr. med. Heinz-J. Schmitt, Nationales Konsiliarlabor für Haemophilus influenzae, Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Universität, Schwanenweg 20, 24105 Kiel*. Telefonische Anfragen ggf. unter 0431/597-1678. Im Einzelfall kann nach Rücksprache (06131/17-7326) auch eine **Testung der Immunkompetenz** Ihres Patienten erfolgen: *Prof. Dr. Zepp, Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz*.

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Schwanenweg 20,

Organoazidopathien/ Fettsäureoxidationsstörungen (1.1.1999-31.12.1999)

Die bundesweite Erhebung von Inzidenzen und Krankheitsverläufen von Organoazidopathien und Fettsäureoxidationsdefekten wurde im Januar 1999 begonnen. Ziele sind:

1. Ermittlung der Inzidenzen für symptomatische Verläufe der o.g. Krankheiten in Deutschland durch die aktive Surveillance in Kinderkliniken und Stoffwechsellaboratorien
2. Erfassung der klinischen Symptomatik und des Verlaufes o.g. Krankheiten bis zur Diagnosestellung. Anhand dieser Daten ist das Ausmaß der durch ein erweitertes Neonatalscreening (mit dem diese Fälle in der präsymptomatischen Phase erfaßbar sind) verhinderbaren Morbidität und Mortalität abschätzbar.

1999 erfolgten 87 Meldungen. Nach Abzug von 21 Meldungen, die sich auf Kinder bezogen, die im erweiterten Neonatal-Screening diagnostiziert worden waren, und 34 Meldungen, bei denen sich der ursprüngliche Verdacht nicht bestätigte bzw. die gemeldete Stoffwechselerkrankung nicht zu den Zielkrankheiten gehörte, verblieben 29 Patienten mit bestätigter Diagnose.

Parallel zum Klinik-ESPED wurde eine Erfassungssystem über die deutschen Stoffwechsellaboratorien etabliert. Darüber wurden insgesamt 49 im Jahre 1999 diagnostizierte Patienten gemeldet. Nach Zusammenführung der Ergebnisse der Klinikmeldungen mit den Meldungen der Stoffwechsellaboratorien kann von einer Gesamtzahl von insgesamt 53 symptomatischen Patienten mit einer Organoazidopathie/Fettsäureoxidationsstörung ausgegangen werden (Tabelle 3). Bezogen auf die Grundmenge der noch nicht durch das erweiterte Neonatalscreening untersuchten Neugeborenen in Deutschland (n=455.000 Geburten in 1999) ergibt sich für die symptomatischen Organoazidopathien/Fettsäureoxidationsstörungen eine Inzidenz von 1 auf 8.600 Neugeborene.

Tabelle 3

Vorläufige Fallzahlen 1999 (Stand Mai 2000)

Erkrankung	Anzahl insgesamt	davon in den Kliniken gemeldet
MSUD	2	1
Isovalerianazidämie	3	2
3-Methylcrotonylglyzinurie	2	0
Propionazidämie	2	2
Methylmalonazidurie	5	4
3-Methylglutaconazidurie*	1	0
Glutarazidurie Typ I	2	1
Fumarazidurie*	1	0
Malonazidurie*	1	0
2-OH-Glutarazidurie	2	2
M.Canavan*	1	1

Carnitin-Transporter-Defekt	1	1
CPT-2-Mangel	2	0
VLCAD	1	0
LCHAD	4	3
MCAD	15	6
Noch ungeklärter Fettsäureoxidationsdefekt	4	4
Unklar, neue? Erkrankung*	3	2
Summe	52	29
Davon im erweiterten Neonatalscreening potentiell erkennbar	43	26

* kennzeichnen im erweiterten Neonatal-Screening nicht diagnostizierbare Erkrankungen.

Angaben über Art und Zeitpunkt der zur Diagnose führenden Symptomatik liegen zur Zeit nur für die primär aus den Kinderkliniken gemeldeten 29 Fälle vor: Es wurden im Alter 0 bis <1 Monat 6 Patienten, 1 bis <6 Monate 8 Patienten, 6 bis <12 Monate 10 Patienten, 18 bis <24 Monate 3 Patienten und ≥ 4 Jahre 2 Patienten symptomatisch. Davon wurde in 10 Fällen (34,5%) eine akute Stoffwechselentgleisung im Rahmen einer Gastroenteritis, fieberhaften Infekts oder unbekannter Ursache beschrieben (4 Fälle noch unklarer Fettsäureoxidationsdefekt, 2 MCAD, 3 LCHAD, 1 Methylmalonazidurie). Im Rahmen der akuten Entgleisung verstarben 3 der 10 Patienten (2mal LCHAD, MCAD)! Von einem 4. Todesfall berichtete eine Labormeldung (Entgleisung unmittelbar nach einer Routine-Operation: MCAD). Weitere 11 Patienten (38%) wurden durch Trinkschwäche, Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie, Apathie auffällig (Diagnosen: MSUD, 2 Isovalerialanazidämien, 2 Propinazidämien, 3 Methylmalonazidurien u.a.), in dieser Gruppe ist kein tödlicher Verlauf beschrieben worden. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung in einem klinisch besseren Zustand, eine Beurteilung der längerfristigen Morbidität ist zur Zeit noch nicht möglich. 3 Patienten sind im Rahmen von Familienuntersuchungen bei erkranktem Geschwister diagnostiziert worden (alle zur Zeit symptomfrei).

Die Zeitspanne zwischen Beginn der Symptomatik und Stellung der Verdachtsdiagnose erfolgte innerhalb 1 Woche in 17 Fällen (58,6%), zwischen 1 Woche und 1 Monat in 7 Fällen (24%). In einem Fall dauerte die Diagnosestellung 6 Monate und in 3 Fällen länger als 2 Jahre (jeweils Patienten mit langer Anamnese einer Entwicklungsverzögerung zur Abklärung der Ursache). In einem Fall wurde erst postmortal die Diagnose gestellt.

Zusammenfassend belegen diese Daten eindrücklich die Häufigkeit und das Ausmaß der Morbidität und Mortalität der durch ein flächendeckendes erweitertes Neonatalscreening verhinderbaren Erkrankungen. Eine noch präzisere Abschätzung der Inzidenz symptomatischer Fälle und der durch diese Erkrankung bedingten Mortalität und Morbidität wird durch die Fortführung der Erhebung im Jahr 2000 möglich.

Studienleiter:

Prof. Dr. G.F. Hoffmann, Frau Dr. Klose, Kompetenzzentrum für Stoffwechseldiagnostik, Universitätskinderklinik, Im Neuenheimer Feld 150, D-69120 Heidelberg

Prof. Dr. R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

Vitamin K-Mangelblutungen

(01.01.1999-31.12.1999)

1999 wurden 29 Fälle von Vitamin K-Mangelblutungen gemeldet, wobei 6 davon als Doppelmeldungen und 2 als Falschmeldungen identifiziert wurden. 21 Meldungen konnten anhand eines Erhebungsbogens überprüft werden. 11 Meldungen betrafen Blutungen in der ersten Lebenswoche, von denen keine als gesicherte Vitamin K Mangelblutung anzusehen war. 10 Meldungen betrafen Blutungen nach der ersten Lebenswoche.

3 dieser Meldungen betrafen Fälle, die anhand des Erhebungsbogens als nicht gesicherte Vitamin K-Mangelblutungen eingestuft werden mußten. Bei 1/3 Fälle ist aufgrund fehlender Daten noch keine eindeutige Zuordnung möglich. 7 gesicherte späte Vitamin K-Mangelblutungen zwischen der 2. und 12. Lebenswoche wurden gemeldet. 4/7 Fälle mit späten Vitamin K-Mangelblutungen hatten eine orale Vitamin K-Prophylaxe entsprechend der Empfehlungen erhalten. 1 Kind erhielt die alte Cremophor-Präparation, 2 Kinder 2 Dosen der neuen Mischmizellen-Präparation und 1 Kind eine Kombination aus beiden. Bei 2/7 Kinder mit später Vitamin K-Mangelblutung bestanden Störungen des Gallenflusses in Form einer Cholestase. Alle 7 Kinder waren gestillt.

Diese Daten bestätigen die bereits in den Vorjahren gefundene niedrige Rate später Vitamin K-Mangelblutungen bei Gabe von 3x2mg Vitamin K. Auch durch Verwendung der Mischmizellen-Präparation können offenbar nicht alle Fälle von späten Vitamin K-Mangelblutungen verhindert werden.

Tabelle 4

Zuordnung der Meldungen vermuteter Vitamin K-Mangelblutungen

Zuordnung der überprüfbaren Meldungen	Anzahl [n]					
	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Keine Blutung	2	0	1	1	1	0
Blutung in der ersten Lebenswoche	9	9	10	11	5	11
• Keine gesicherte Vitamin K Mangelblutung	6	8	10	10	5	11
• Gesicherte Vitamin K Mangelblutung	3	1	0	1	0	0
Blutung nach erster Lebenswoche	33	11	9	9	10	10
• Keine gesicherte Vitamin K Mangelblutung	12	1	4	1*	2*	3**
• Kind nicht entsprechend seiner Erkrankung behandelt	3	0	0	0	2	0
• Vitamin K Mangelblutung nach 12. Woche	5	3	1	1	1	0
• späte Vitamin K Mangelblutung (8. Lebenstag bis vollendete 12. Lebenswoche)	13	7	4	7	5	7

* Bei diesen gemeldeten Fällen fehlen Daten, keine eindeutige Zuordnung möglich

** Bei einem dieser gemeldeten Fällen fehlen Daten, keine eindeutige Zuordnung möglich

Tabelle 5

Erfolgte die Prophylaxe bei den gesicherten späten VKMB bis zur 12. Lebenswoche entsprechend den Empfehlungen?

Empfehlung		1994	1995	1996	1997	1998	1999
		3x1 mg	3x2 mg	3x2 mg	3x2 mg	3x2 mg	3x2 mg
Ja	Alte Präparation	8	4	3	3	2	1

	MM-Präparation	0	0	0	1	1	2
	Beide	0	0	0	0	0	1
Nein	• zu wenig Dosen	2	1	1	1	1	0
	• keine Prophylaxe	3	2	0	1	1	3
	• nichts dokumentiert	0	0	0	1	0	0

Studienleiter:

Prof. Dr. R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

Prof. Dr. U. Göbel, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Kinderklinik, Postfach 101007, D-40001 Düsseldorf

Systemische Infektionen durch Pilze bei Früh- und Neugeborenen (1.1.1998-31.12.1999)

In den beiden Jahren der Erhebung epidemiologischer Daten zu systemischen Infektionen durch Pilze bei Früh- und Neugeborenen erfolgten insgesamt 148 Fallmeldungen an die ESPED-Zentrale. Nach Abzug von mindestens einer Fehlmeldung (CMV-Infektion, keine systemische Pilzinfektion) und 32 (noch) fehlenden Rückantworten konnten wir bisher 115 Fragebögen auswerten.

Neben dem am häufigsten nachgewiesenen Erreger *Candida albicans* (81) ließen sich zunehmend andere *Candida* spp., die z.T. resistenter gegenüber den derzeit verfügbaren Antimykotika Fluconazol und Amphotericin B sind, nachweisen: *Candida parapsilosis* (12), *Candida tropicalis* (5), *Candida glabrata* (4), *Candida famata*, *Candida kefyr* (je 2), *Candida krusei*, *Candida inconspicua*, *Candida lusitanae* (je 1) sowie *Aspergillus fumigatus* (4).

Bei einem Patienten kam es unter Fluconazol-Prophylaxe zur Entwicklung einer systemischen Infektion mit Nachweis einer bisher nicht als humanpathogen angesehenen *Candida* spp., *Candida kefyr*, in der Blutkultur.

Die Letalität im Zusammenhang mit systemischen Pilzinfektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g ist unverhältnismäßig hoch: Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 22 Kinder, 12 von 81 Kindern mit einer systemischen *C. albicans* Infektion, 7 von 25 Kindern mit einer systemischen Infektion durch eine non-*albicans* *Candida* Spezies sowie 3 von 4 Kindern mit einer systemischen *Aspergillus*-Infektion. Ein Geburtsgewicht <750g hatten 59 Kinder, davon verstarben 15 Kinder, 35 von 751-1000g, davon verstarben 4 Kinder, 15 von 1001-1500g, davon verstarben 2 Kinder und 6 Kinder >1500g, von denen eines verstarb. Viele der Frühgeborenen sind multimorbide, so dass im Einzelfall die Bedeutung der Pilzinfektion zur Letalität schwer beurteilbar ist.

Zur Therapie der systemischen Pilzinfektion kamen verschiedene Antimykotika zum Einsatz: Fluconazol (n=53), konventionelles Amphotericin B (n=50), liposomales Amphotericin B (n=18), Amphotericin B in Fettemulsion (n=6) sowie Flucytosin (n=54).

Nach derzeitigem Kenntnisstand und internationalen Empfehlungen zur Therapie systemischer Pilzinfektionen im Kindesalter wurde ein großer Teil der Patienten mit nicht adäquaten Dosierungen der ausgewählten Antimykotika therapiert: Fluconazol wurde von 1 mg/kg bis 15 mg/kg (mittlere Do-

sierung 5,44 mg/kg), konventionelles Amphotericin B wurde von 0,1 mg/kg bis 4 mg/kg (mittlere Dosierung 0,712 mg/kg), liposomales Amphotericin B wurde von 0,1 mg/kg bis 10 mg/kg (mittlere Dosierung 3,475 mg/kg), Amphotericin B in Fettemulsion wurde von 0,4 mg/kg bis 2,5 mg/kg (mittlere Dosierung 0,933 mg/kg), Flucytosin wurde von 40 mg/kg bis 240 mg/kg (mittlere Dosierung 81,11 mg/kg) dosiert.

Das aktuell vorliegende Datenmaterial unterstreicht die Häufigkeit von Pilzinfektionen bei Frühgeborenen, die hohe Letalität der Infektionen, die möglicherweise durch ein sehr breites Spektrum unterschiedlicher Pilze mit variabler Empfindlichkeit gegenüber den verbreiteten Antimykotika bedingt ist. Eine bessere Standardisierung und ein gezielterer Einsatz spezifischer Antimykotika zeichnet sich als klinische Herausforderung bei der Behandlung dieser multimorbiden Frühgeborenen ab.

Studienleiter:

Prof. Dr. R. Roos, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching, Kinderabteilung, Sanatoriumsplatz 2, D-81545 München

Dr. F.-M. Müller, Universitätskinderklinik und Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg

Invasive Infektionen durch *Streptococcus Pneumoniae* (Pneumokokken) (1.1.1999–31.12.1999)

231 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen wurden aus den Kinderkliniken gemeldet. 228 (98,7%) dieser Meldungen konnten anhand der zurückgeschickten Fragebögen oder Informationen der Klinik überprüft werden, wobei sich 9 Fälle als Doppelmeldungen und 12 als Fehlmeldungen herausstellten. Insgesamt konnten somit 207 Fälle (89,6%), die der Falldefinition entsprachen und für die ein informativer Fragebogen vorlag, zur Auswertung herangezogen werden.

Von den 207 klinischen Fällen waren 117 Meningitiden (56,5%), wobei sich dieser Anteil gegenüber den früheren Beobachtungszeiträumen 1997 und 1998 nicht sehr verändert hat (Tabelle 6). 48 der Fälle waren Septikämien ohne Focus (23,2%), 32 Pneumonien mit Sepsis (15,5%) und 6 fokale Erkrankungen (2,9%). Bei 4 Kindern (1,9%) lagen fokale Erkrankungen mit Erregernachweis ausschließlich aus anderen Isolaten als Blut vor (Mastoiditis, Peritonitis).

Tabelle 6

Anteil der Meningitis Erkrankungen an allen gemeldeten Fällen

	1997		1998		1999		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Andere invasive Erkrankungen	86	42,4	85	38,1	90	43,5	261	41,2
Meningitis	117	57,6	138	61,9	117	56,5	372	58,8

9 Kinder (4,3%) verstarben an der Pneumokokken-Erkrankung und 33 Kinder hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen. Bei 20 Kindern war dies zum Zeitpunkt der Meldung noch unklar, da noch Befunde fehlten oder die Kinder verlegt wurden. Die häufigsten Schädigungen betrafen das zerebrale

Nervensystem (n=16) und das Gehör (n=10), die Lunge war bei 5 Kindern betroffen und bei 2 Kindern lagen mehrere Defekte vor.

Tabelle 7

Altersspezifische Inzidenzen der in ESPED erfaßten systemischen Pneumokokken-Infektionen in Deutschland (Meningitisinzidenzen)

Alter	1997		1998		1999	
<1 Jahr	9,0	(6,2)	10,6	(6,8)	10,3	(7,5)
1-2 Jahre	5,3	(2,9)	6,0	(3,6)	6,8	(3,2)
2-5 Jahre	1,8	(0,8)	1,9	(1,0)	1,4	(0,5)
5-16 Jahre	0,4	(0,2)	0,4	(0,3)	0,4	(0,2)

Diese Daten dokumentieren eine konstant hohe Rate an systemischen Pneumokokken-Infektionen in Deutschland, insbesondere Meningitiden. Die erhebliche Rate an Todesfällen und bleibenden Behinderungen unterstreicht die erhebliche klinische Relevanz dieser Erkrankungen. Diese Basisdaten werden es erlauben, die Wirksamkeit der Pneumokokken- Konjugatvaccine, die noch in diesem Jahr zugelassen werden wird, zu beurteilen.

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Schwanenweg 20, D-24105 Kiel

Prof. Dr. R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

**Kompliziert verlaufende Pertussis-Erkrankungen
(1.1.1997-31.12.1999)**

In 1999 wurden nur noch Pertussisfälle mit definierten Komplikationen (Pneumonie, Apnoe, Krampfanfälle, Enzephalopathie und Tod) gemeldet, anders als in den Vorjahren, wo die Falldefinition alle stationär behandlungsbedürftigen Pertussis-Erkrankungen umfaßte. Nach Ausschluß von 10 Meldungen, bei denen der Klinikfragebogen noch nicht vorlag und einer Meldung, bei der die Diagnose gemäß der Falldefinition nicht ausreichend gesichert war standen 77 von 88 Meldungen für die weitere Auswertung zur Verfügung.

Die häufigsten Komplikationen waren Apnoen (49 Fälle) und Pneumonien (45), Krampfanfälle und Enzephalopathien wurden bei jeweils 6 Kindern beobachtet. In 22 Fällen lagen mehrere Komplikationen vor. Insbesondere Enzephalopathien und Krampfanfälle waren in der Regel mit weiteren Komplikationen vergesellschaftet. Todesfälle durch Pertussis wurden 1999 nicht gesehen. Die Altersverteilung zeigt - wie auch den letzten Jahren - einen Gipfel im ersten Lebensjahr (78%). Etwa 14% der Kinder, die wegen Pertussis-Komplikationen stationär behandelt wurden, waren jedoch älter als 5 Jahre, 9% älter als 9 Jahre.

Gegenüber dem Vorjahr zeigte sich ein weiterer Rückgang der Anzahl der gemeldeten Komplikationen (77 vs. 127). Eine mögliche Ursache wäre eine "echte" Abnahme der Fallzahlen aufgrund einer

allmählich zunehmenden Durchimpfung. Der Verlauf der letzten 6 Jahre spricht jedoch dafür, dass der rückläufige Trend den epidemischen Zyklus von Pertussis mit einem Erkrankungsgipfel etwa alle 3 bis 4 Jahre widerspiegelt (Abb. 5)³. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um zu beurteilen, wie sich die Epidemiologie schwer verlaufender Keuchhusten-Erkrankungen durch die höhere Durchimpfungsrate und die Einführung azellulärer Impfstoffe verändert hat.

In 41 von 77 Fällen wurde der über die Kliniken weitergeleitete Elternfragebogen zurückgesendet. Eine direkte Kontaktaufnahme mit den Eltern des erkrankten Kindes zur Verbesserung des Rücklaufs ist aus datenschutzrechtlichen Gründen leider nicht möglich. Lediglich bei den 41 Kindern, bei denen eine Elternantwort vorlag, sind auch Angaben zum Impfstatus vorhanden. Nur 2 von 24 Kindern im impffähigen Alter waren zweimal geimpft, die übrigen Kinder hatten noch keine Pertussis-Impfung erhalten. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme hätte bei 10 dieser Kinder die Grundimmunisierung abgeschlossen sein können. Durch eine konsequente Umsetzung der Impfeempfehlungen hätte ein großer Teil dieser schwer verlaufenden Pertussis-Erkrankungen vermutlich vermieden werden können. Weiteren Aufschluss über die Effektivität der Pertussis-Impfung auch außerhalb von kontrollierten Studien wird eine mit dieser Untersuchung verknüpfte Fall-Kontroll-Studie geben. Die Datenerhebung hierfür ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

Studienleiter:

Prof. Dr. C.H. Wirsing von König, Klinikum Krefeld, Institut für Hygiene und Labormedizin, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld

Prof. G. Giani, Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Ermittlung der Inzidenz von serösen Meningitiden nach der Gabe von MMR-Impfstoffen bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr in Deutschland (1.1.1999 – 31.12.1999)

Im Jahre 1999 gingen 5 Meldungen einer serösen Meningitis in zeitlichem Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Röteln(MMR)-Impfung ein.

- Bei dem ersten Fall handelt es sich um ein 5 Jahre altes Mädchen, das mit Fieber, Bronchitis und einer mittelschweren Allgemeinveränderung im EEG stationär aufgenommen wurde. Fünf Tage zuvor hatte das Mädchen eine MMR-Impfung erhalten, der nach zwei Tagen Fieber, Erbrechen und Symptome einer Gangstörung folgten. Eine Liquorpunktion ergab keinen pathologischen Befund. Nach einem 6tägigen Krankenhausaufenthalt wurde das Kind mit normalem klinischen Befund und einem nahezu normalen EEG entlassen.
- Ein 15 Monate alter Junge entwickelte ein Exanthem und eine Ataxie 34 Tage nach MMR-Impfung. In den 2 Wochen nach der stationären Aufnahme entwickelte er das Bild eines Kinsbourne-Syndroms. Ein Neuroblastom wurde ausgeschlossen. Der Liquorbefund ergab eine geringgradige Pleozytose (17 Leukozyten/ μ l) bei normalem Liquoreiweiss (8mg/dl). Ein Virusnachweis wurde nicht durchgeführt. Masern- und CMV-Antikörper im Serum waren erhöht, Mumps-Antikörper negativ. Unter einer Kombinationstherapie aus Kortison und Immunglobulin bildeten sich die Symptome weitgehend zurück.

- Als dritter Fall wurde ein 6 Jahre altes Mädchen gemeldet, das mit der Verdachtsdiagnose einer serösen Meningitis stationär aufgenommen wurde. Das Mädchen litt an Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Es erfolgten insgesamt 3 Liquorpunktionen, die Leukozytenzahlen bis 128/3 Zellen bei immer normalen Eiweißwerten ergaben. Vierzig Tage vor Beginn der Symptomatik war das Mädchen gegen MMR geimpft worden. Vier bis sechs Wochen vor der stationären Aufnahme war das Mädchen, das in einem FSME-Endemiegebiet lebt, von einer Zecke gebissen worden. Eine FSME-Serologie wurde nicht durchgeführt. Das Mädchen wurde ohne Therapie nach elf Tagen gesund entlassen.
- Ein 2 ½ Jahre altes Mädchen entwickelte einen Tag nach einer MMR-Impfung Nackensteifigkeit und Fieber. Im Liquor fand sich eine Pleozytose bei negativer MMR-PCR. Mit symptomatischer Therapie konnte das Mädchen nach 8 Tagen gesund entlassen werden.
- 20 Tage nach einer MMR-Impfung gelangte ein 6 Jahre alter Junge mit Kopfschmerz, purulenter Rhinitis, Erbrechen und Fieber zur Aufnahme in eine Kinderklinik. Im Laufe des stationären Aufenthaltes entwickelte der Junge die Symptome einer Meningitis mit einer Pleozytose im Liquor (152 Leukozyten/μl bei einem Eiweißwert von 45 mg/dl). Im Liquor wurden Masern- und Varizellen-Antikörper nachgewiesen, wobei eine Differenzierung zwischen Schrankenstörung und autochthoner Produktion nicht erfolgte. Nach 5 Tagen verließ der Junge das Krankenhaus ohne Folgeschäden.

4 Fälle entsprachen der Falldefinition einer serösen Meningitis in zeitlichem Zusammenhang mit einer vorher erfolgten MMR-Impfung. Bei einem Kind trat die seröse Meningitis einen Tag nach der Impfung auf, sodass ein Kausalzusammenhang ausgeschlossen werden kann. Bei einem Kind mit einer Manifestation 40 Tage nach Impfung konnte differentialdiagnostisch eine FSME nicht ausgeschlossen werden. Bei 2 Kindern scheint ein Kausalzusammenhang mit der MMR-Impfung möglich, wenngleich die Diagnose nicht definitiv gesichert werden konnte.

Studienleiter:

Frau Dr. U. Schlipköter (MPH), Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistr.15, D-81377 München
 Dr. N. Mühlberger (MPH), GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Neuherberg, Ingolstädter Landstr. 1, D-85764 Neuherberg

Sinusvenenthrombosen oder Ischämische Schlaganfälle im Kindesalter (1.10.1996-31.12.1999)

Während des 3jährigen Untersuchungszeitraums wurden 91 Neonaten nach einem symptomatischen ischämischen Schlaganfall gemeldet (33,3% aus der Gesamtgruppe).

Neben der Erfassung der klinischen Daten (Geschlecht, Symptomatik, Lokalisation) wurden folgende hämostaseologische Parameter untersucht: Lipoprotein (a), die Faktor V G1691A-Mutation, die Prothrombin G20210A-Variante, der homozygote MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase) 677TT-Genotyp, Protein C-, Protein S-, Antithrombinmangel und Antikardiolipin-Antikörper.

Cerebrale Krampfanfälle bildeten das Hauptsymptom bei 70 Neonaten (fokal n=66; generalisiert n=4). Weiterhin wurden als führendes Symptom rezidivierende Apnoen (n=12) und persistierende

Hypotonie (n=9) beobachtet. Als Lokalisation fand sich ein Schlaganfall im linken Mediastromgebiet bei 58 Patienten, im rechten Mediastromgebiet bei 29 Kindern und bei 3 Kindern waren beide Mediastromgebiete betroffen, 1 Neugeborenes wies einen Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri anterior auf.

Aus der Tabelle 8 gehen die prothrombotischen Risikoparameter im Vergleich zu 182 alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkindern hervor.

Die Assoziation ischämischer Schlaganfälle zu kindlichen und maternalen Risikofaktoren teilt sich wie folgt auf: 46% spontan, 19% Ashyxie, 16% Foramen ovale, 12% Sepsis, 1% vaskulär, 3% Nierenvenenthrombose, 3% maternale Risiken (Abb. 6)³. Die Auswertung dieser Subgruppe bestätigt das Konzept einer multifaktoriellen Genese für kindliche Schlaganfälle auch für die Neugeborenen. Im Vergleich zu Kindern mit spontanem Schlaganfall >6 Monate und zur Auswertung der kardialen Untergruppe sind jedoch weniger Kombinationsdefekte zu beobachten.

Tabelle 8

Vergleich prothrombotischer Risikoparameter von Fällen und Kontrollen

Risikofaktoren	Patienten (n=91)	Kontrollen (n=182)	ORs / 95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Lipoprotein (a) <30mg/dl	20 (22,0%)	10 (5,5%)	4,84 / 2,16 · 10,86	0,000
Faktor V 1691GA*	17 (18,7%)	10 (5,5%)	3,95 / 1,72 · 9,00	0,0016
Prothrombin 20210GA	4 (4,4%)	4 (2,2%)	2,04 / 0,49 · 8,30	0,44**
MTHFR 677TT	15 (16,5%)	20 (10,9%)	1,59 / 0,77 · 3,29	0,28
Protein C Typ I Mangel	6 (6,6%)	-	-	0,0012**
Total	62 (68,0%)	44 (24,2%)	6,70 / 3,84 · 11,67	0,0000

* kombiniert mit Lp(a): n=3 (nicht in der Lp(a) Spalte), und mit Anticardiolipin IgG Antikörpern (n=1)

** Fisher's exact test

Studienleiter:

Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Dr. H. Vielhaber, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Albert-Schweitzer-Str. 33, D-48149 Münster

Viele Kolleginnen und Kollegen fragen nach dem wissenschaftlichen Impact von ESPED. Eine vollständige Aufstellung aller ESPED-Publikationen finden sie auf unserer Homepage: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>.

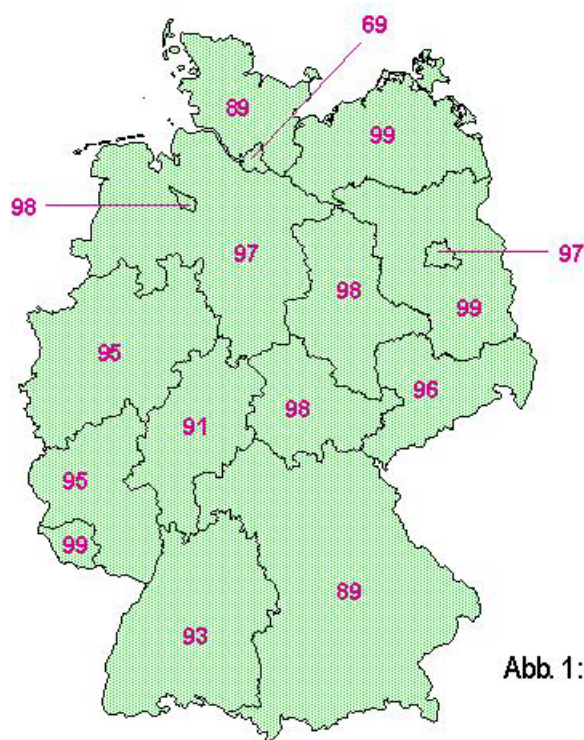


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung 1999 [%]

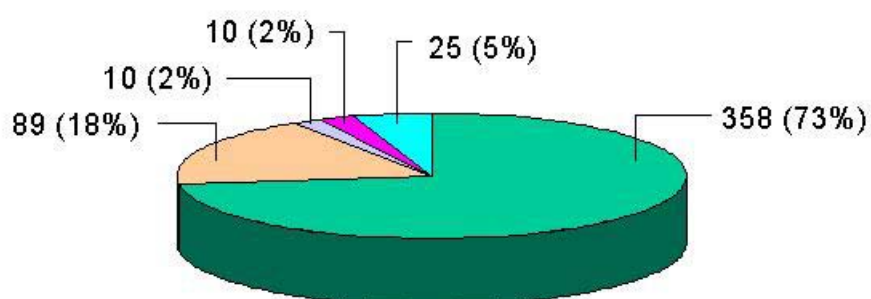
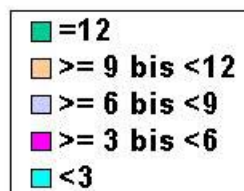


Abb. 2: Häufigkeit der monatlichen Meldekartenrücksendung 1999



Anzahl meldender Kinderkliniken

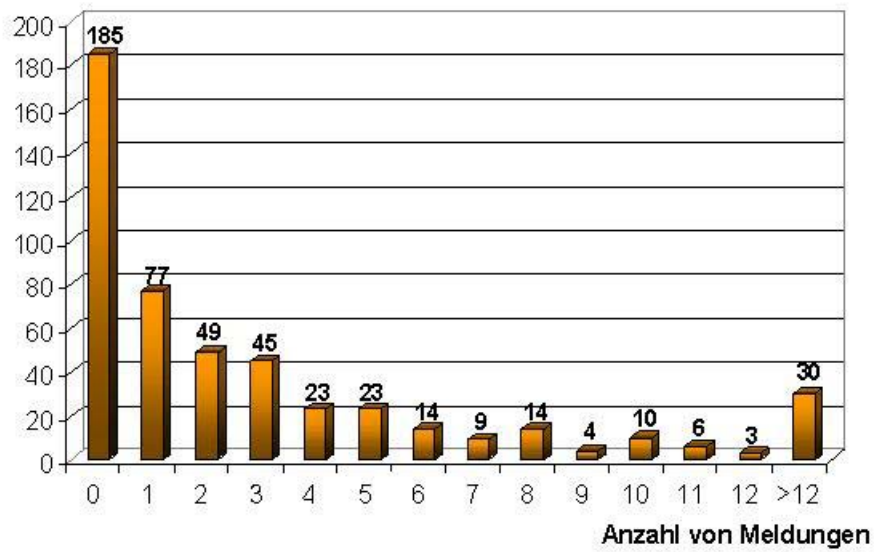


Abb. 3: Meldeaufwand 1999

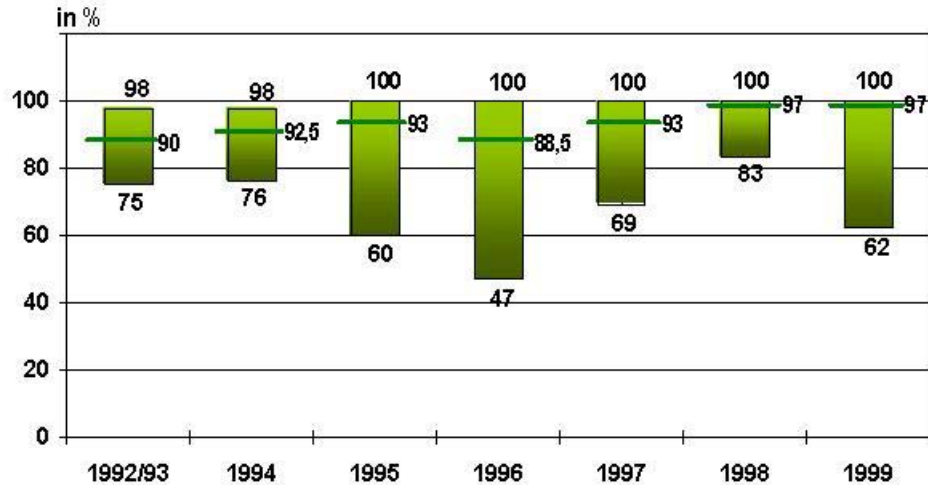
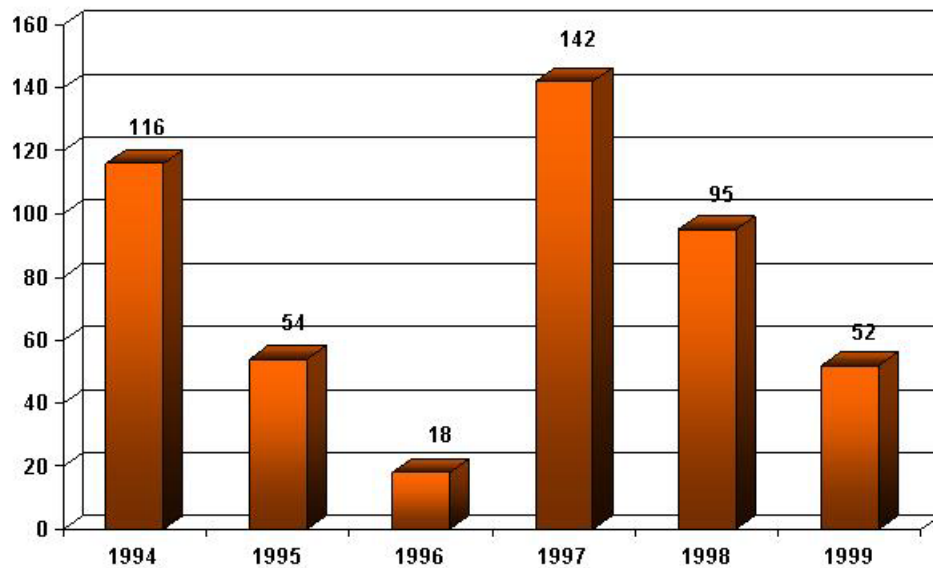


Abb. 4: Rücklaufquoten der Erhebungsbögen



(* Unterschiede zu den im Text genannten Zahlen ergeben sich, weil hier nur beatmungspflichtige Apnoen gezählt werden)

Abb. 5: Anzahl schwerer Pertussis-Komplikationen (Pneumonie, beatmete Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tod)

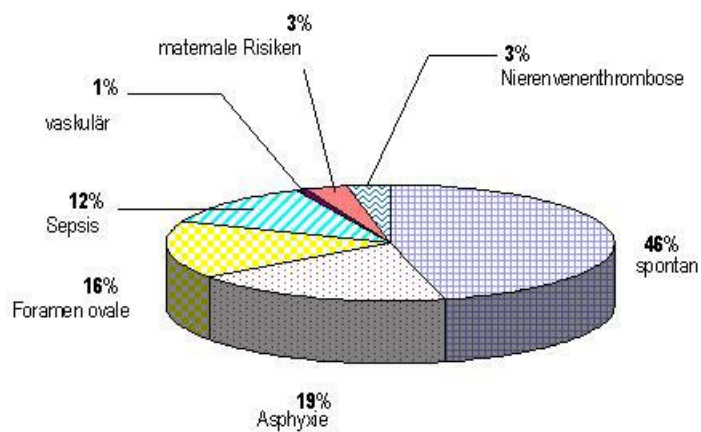


Abb. 6: Assoziation ischämischer Schlaganfälle zu klinischen Risikofaktoren