

Prader-Labhart-Willi Syndrom

Hoffnung dank neuen ganzheitlichen Behandlungskonzepten

von Dr. med. Urs Eiholzer, Zürich

In den letzten Jahren wurden in der Erforschung und Behandlung des Prader-Labhart-Willi Syndroms (PWS) grosse Fortschritte erzielt. In einem kürzlich veröffentlichten Buch hat Dr. med. Eiholzer wird die bis zu fünfjährige Behandlung mit Wachstumshormonen bei 35 Kindern mit PWS im Alter zwischen 4 Monaten und 18 Jahren dokumentiert. Die Resultate lassen hoffen, dass die ehemals düsteren Zukunftsaussichten für Kinder mit PWS bald der Vergangenheit angehören.

Die Diagnose des PWS kann heute genetisch gestellt werden; es existieren aber auch charakteristische klinische Symptome, die auf ein PWS hinweisen: In der frühen Kindheit sind allgemeine Muskelhypotonie, Ernährungsschwierigkeiten sowie durch unterentwickelten Saug- und Schluckreflex bedingtes Untergewicht typische Merkmale des Syndroms. Bereits zwischen dem



Junge mit PWS im Alter von 6,8 Jahren, unmittelbar vor der WH-Therapie (Grösse: $-1,4$ altersentsprechende Standardabweichung (SD) Gewicht zu Grösse: $4,4$ SD)



derselbe Junge im Alter von 9,4 Jahren, nach zweieinhalbjähriger WH-Therapie (Grösse: $0,30$ SD, Gewicht zu Grösse: $1,21$ SD)

zweiten und vierten Lebensjahr kommt es auf Grund eines unkontrollierten, zwanghaften Essverhaltens zur Übergewichtigkeit. Hypogonitismus und Kryptorchismus sind neben einer Verlangsamung der psychomotorischen Entwicklung, einer mentalen Retardierung sowie anderen Verhaltensauffälligkeiten häufige Begleiterscheinungen.

Das Wachstum ist durch einen diskreten intrauterinen und postnatalen Wachstumsrückstand, ein Fehlen des pubertären Wachstumsspurtes und eine kleine Endgrösse im Erwachsenenalter charakterisiert. (Die durchschnittliche Endgrösse beträgt bei unbehandelten Männern 152 bis 162 cm, bei unbehandelten Frauen 145 bis 150 cm.)

Syndrome de Prader-Labhart-Willi

Espoir grâce à de nouveaux concepts thérapeutiques globaux

Le syndrome de Prader-Labhart-Willi (SPW) a été décrit pour la première fois par le Professeur Andrea Prader, de Zurich, et il s'agit de la cause génétique d'obésité grave la plus fréquente. Cette maladie se rencontre environ une fois sur 16'000 naissances vivantes. Au cours de ces dernières années, la recherche et le traitement de cette maladie ont connu d'importants progrès. Avec la question d'un véritable manque d'hormone de croissance dans le SPW sont présentés les aspects les plus importants de l'état actuel de la recherche. Les études cliniques montrent que sous traitement par hormone de croissance, la taille et le poids se normalisent, pour autant que l'apport énergétique soit constamment contrôlé: environ un quart de moins que celui des enfants de même âge en parfaite santé. Mais le retard mental et le comportement obsessionnel de ces enfants ne sont pas corrigés par l'hormonothérapie.

Prader-Labhart-Willi Syndrom

Eine hypothalamische Dysregulation

Der genaue Zusammenhang zwischen der genetischen Störung und den klinischen Manifestationen des Syndroms ist noch unklar. Es wird aber allgemein angenommen, dass eine Dysfunktion des Hypothalamus für das Syndrom verantwortlich ist. Hinweise für das Vorhandensein eines Wachstumshormonmangels (WHM) auf Grund dieser hypothalamischen Dysregulation bestehen. Dieser Hormonmangel führt nicht nur zu einem abnormalen Wachstum, sondern auch zu einem Überschuss an Körperfett und zu einem Mangel an Magermasse, die überwiegend aus Muskulatur besteht. Der Mangel an Muskelmasse hat einen verringerten Energieverbrauch zur Folge. Wird nicht streng auf eine reduzierte Energiezufuhr geachtet, kommt es unweigerlich zu einer Körpergewichtszunahme.

Beim PWS sind die Reaktionen des Wachstumshormons (WH) auf Insulin, Arginin, Clonidin und Dopa niedrig-normal oder abgeschwächt, ebenso die schlaf-induzierte WH-Sekretion und die über 24h-integrierten WH-Konzentrationen. Auch die Adipositas simplex ist mit einer verringerten WH-Sekretion assoziiert. Hier ist die WH-Sekretion aber nicht gestört, sondern lediglich down-reguliert und durch Gewichtsverlust voll reversibel. Deshalb entstand eine Kontroverse darüber, ob beim PWS die insuffiziente WH-Sekretion eine Konsequenz der Adipositas ist oder ob es sich um einen genuinen Wachstumshormonmangel bedingt durch eine hypothalamische Dysfunktion handelt.

Ein genuiner Wachstumshormonmangel?

Vor diesem Hintergrund werden unsere Resultate über die bis zu 5-jährige Behandlung mit Wachstumshormon bei 35 Kindern mit PWS im Alter zwischen 0,3 und 18,4 Jahren basierend auf sieben Fragen diskutiert.

Frage 1: Ist das spontane Wachstum und die Gewichtszunahme bei PWS-Kindern in der Schweiz anders als in anderen Regionen?

Die zwischen 1990 und 2000 gesammelten Daten von PWS-Kindern in der Schweiz wurden mit denjenigen aus den USA sowie denjenigen einer internationalen Patientengruppe (Untersuchungen von 1970 und 1994) verglichen. Dabei zeigte sich, dass die verminderte Körpergrösse nach dem ersten Lebensjahr bei allen Gruppen ähnlich war. Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass das Gewicht bei den Patienten in der Schweiz sogar noch im Alter von sieben Jahren tiefer war als bei den dreijährigen Kindern in den Referenzgruppen. Dies steht wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit einer strikten Kalorienreduktion, welche den PWS-Kindern seit 1994 – bei der Gründung der Schweizerischen PWS-Vereinigung – verordnet wurde. Diese erfolgreiche Reduktion der Nahrungsaufnahme ist die Folge einer stetigen Schulung der Eltern in der Schweiz, wie dies kürzlich in einer Dissertation demonstriert wurde. Mit Ausnahme dieses relativ tiefen Gewichtes waren die bei uns erhobenen Basisdaten aber mit den publizierten PWS-Referenzdaten der USA identisch. Die Tatsache, dass keine weiteren Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen gefunden werden konnten, ist ein Beispiel dafür, dass ethnische Differenzen durch den genetischen Defekt überdeckt werden.

Frage 2: Ist das abnormale Wachstum durch einen Wachstumshormonmangel verursacht und kann es durch eine Wachstumshormontherapie normalisiert werden?

Das spontane Wachstumsmuster beim PWS unterscheidet sich wesentlich von demjenigen bei den zu rasch wachsenden Kindern mit nicht-syndromalem Übergewicht. Das äussere Bild einer kleinen Statur im Verhältnis zur Elterngrösse, einer verzögerten Knochenreifung, kleiner Hände und Füsse sowie einer Wachstums-

verzögerung trotz des Übergewichtes bei PWS stimmen am ehesten mit dem der körperlichen Entwicklung bei Wachstumshormonmangel überein. Eine Wachstumshormon-Therapie normalisiert zudem auch das Wachstum und die Körperproportionen bei jungen Kindern mit PWS. Wird die Behandlung früh genug begonnen, so wird – nach dreijähriger Therapie – die vorhergesagte Endgrösse erreicht gemäss der Zielgrösse, welche anhand der Körperlänge der Eltern berechnet wird. Der Kleinwuchs ist nicht mehr länger vorhanden. Eine so deutliche Verbesserung des Wachstums durch eine Wachstumshormonbehandlung wurde bis anhin lediglich bei Kindern mit Wachstumshormonmangel gefunden.

Frage 3: Steht die Körperzusammensetzung in Beziehung zum potenziellen Mangel an Wachstumshormon?

Die Muskelmasse von übergewichtigen Kindern mit PWS ist im Vergleich zu den Referenzwerten von gesunden US-amerikanischen Kindern reduziert. Die Muskelmasse muss nicht nur dem Alter und Geschlecht, sondern auch der Körpergrösse angepasst werden; dies ist deswegen von Bedeutung, weil die Grösse vor der Therapie deutlich reduziert ist und unter Behandlung sehr rasch zunimmt.

Der Anteil an Körperfett ist bei den übergewichtigen Kindern und Adoleszenten mit PWS deutlich erhöht (mittlerer Wert 43 und 52%). Sogar die noch untergewichtigen Kleinkinder weisen trotz ihres erniedrigten Gewichtes ein vermehrtes subkutanes Fettgewebe auf, was auf eine Verringerung der Muskelmasse hinweist. Die Störungen der Körperzusammensetzung beim PWS unterscheiden sich von denjenigen bei einfachem Übergewicht insofern, als dass bei gesunden, aber übergewichtigen Kindern die Muskelmasse proportional zur Fettmasse erhöht ist. Im Gegensatz dazu ähnelt die Körperzusammensetzung beim PWS derjenigen von Individuen mit Wachstumshormonmangel: Der Hormonmangel führt zur Ab-

Prader-Labhart-Willi Syndrom

nahme der Muskelmasse und Zunahme der Fettmasse. Die Schweizer Studien konnten erstmals demonstrieren, dass dem initialen Mangel an Muskelmasse (-1.8 SD bei präpubertären übergewichtigen Kindern) nur im ersten Jahr der Wachstumshormon-Therapie entgegen gewirkt werden kann (Anstieg auf -1.3 SD). Die Resultate ergaben auch, dass die Zunahme der Magermasse nach dem ersten Jahr parallel zu den durch das Längenwachstum bedingten anabolen Veränderungen verläuft. Anders, als auf Grund der einjährigen Wachstumshormonbehandlung hätte erwartet werden können, war auch eine Langzeittherapie nicht in der Lage, das initiale Defizit der Muskelmasse zu kompensieren. Dies stimmt mit den Beobachtungen bei Kindern mit und ohne Wachstumshormonmangel während einer Wachstumshormonbehandlung überein. (Hier konnte das Muskelaufholwachstum nur in den ersten sechs bis zwölf Monaten beibehalten werden und ging dann in einen stabilen Zustand über.) Das Körperfett nimmt, in absoluten Zahlen, bei den präpubertären Kindern mit PWS während der dreieinhalbjährigen Wachstumshormonbehandlung ab (von 2.2 auf 0.05 SD, verglichen mit Referenzdaten aus den USA). Die Therapiewirkung ist bei Jugendlichen in der Pubertät etwas geringer.

Frage 4: Verbessert eine Wachstumshormonbehandlung die psychomotorische Entwicklung, die körperliche Leistungsfähigkeit und das allgemeine Wohlbefinden?

Die Verminderung von Muskelkraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit gelten in allen Altersgruppen als typische Merkmale des PWS, ebenso wie das verspätete Auftreten der «Meilensteine der Entwicklung» während der frühen Kindheit. In der Annahme, dass eine Steigerung der Muskelmasse die motorische Entwicklung positiv beeinflusst, wurde dieser Zusammenhang bei zehn noch untergewichtigen Kleinkindern mit PWS während des ersten Jahres der Wachstumshormonbe-

handlung mittels eines «Griffith Tests» untersucht. Die Grunduntersuchung ergab dabei ein ganz bestimmtes Entwicklungsmuster, welches dem PWS eigen ist: Bezüglich der Parameter Motorik und Hören und Sprechen waren die Kinder signifikant am stärksten retardiert verglichen mit anderen Entwicklungsparametern. Unter der Wachstumshormonbehandlung verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten wesentlich, während die Fähigkeiten des Hörens und Sprechens unverändert blieben. Die behandelten Kinder begannen durchschnittlich im Alter von 24,1 Monaten frei zu laufen, während dies bei unbehandelten Kindern normalerweise erst im Alter von 28 bis 32 Monaten möglich ist. Die Entwicklung der motorischen Fähigkeiten scheint sich also unter Wachstumshormonbehandlung zu verbessern. Bei den älteren Kindern war eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit der wichtigste therapeutische Effekt. Zusätzlich wurden vier übergewichtige Kinder vor und nach einem Jahr der Wachstumshormonbehandlung mittels Ergometrie untersucht. Dabei konnte ein Anstieg der maximalen und mittleren Kraft nachgewiesen werden. Mit dem Wegfallen des übergewichtigen Phänotyps werden die Patienten und ihre Familien von einer Stigmatisierung befreit und somit deren Lebensqualität verbessert.

Frage 5: Werden Gewicht und Energiebilanz durch erzieherisches Verhalten oder genetische Disposition beeinflusst?

Auf Grund eines gestörten Sättigungsgefühles erscheinen Kinder mit PWS als hilflose Opfer ihres Appetittriebes. Deshalb ist eine strikte Ernährungskontrolle durch die Eltern und andere Betreuungspersonen unabdingbar. Dies konnte in einer Studie an PWS-Kindern in der noch normalgewichtigen Phase unter Wachstumshormonbehandlung gezeigt werden. Diese prüfte den Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht der Kinder einerseits und dem erzieherischen Verhalten sowie der familiären Disposition zu

Übergewicht andererseits. Im Gegensatz zu altersentsprechenden gesunden Kindern der Kontrollgruppe, deren Körpergewicht nur mit der familiären Disposition zusammenhängt, kommt das Übergewicht bei Kindern mit PWS durch den genetischen Defekt sowie durch ein wenig konsequentes elterliches Verhalten (Nahrungskontrolle) zu Stande. Entscheidend ist die Tatsache, dass der Energiebedarf bei PWS 25 bis 50 Prozent unter dem für gesunde Kinder liegt. Je konsequenter die erzieherischen Massnahmen waren, umso schlanker waren die Kinder mit PWS. Fazit: Der genetische Defekt der Appetitregulationsstörung bei Kindern mit PWS muss durch eine externe Kontrolle der Nahrungsaufnahme kompensiert werden, und zwar auch während der Wachstumshormonbehandlung. Dies ist im Allgemeinen mit einer ausserordentlichen Beanspruchung der familiären psychosozialen Ressourcen verbunden.

Frage 6: Wie werden Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel sowie die Insulin-Sekretion reguliert?

Die Schweizer Studien konnten erstmals beweisen, dass bei Kindern mit PWS die Insulinsekretion verzögert ist und im Verhältnis zur Übergewichtigkeit und Wachstumshormonbehandlung zu tief ausfällt. Der primäre Mechanismus, welcher zur Diabetesentwicklung beim PWS führt, scheint gemäss dieser Studien in einer reduzierten Sekretionsfähigkeit der pankreatischen Inselzellen zu liegen, welche auch unter Wachstumshormonbehandlung weiter bestehen bleibt. Die Erschöpfung der Insulinsekretion kommt offensichtlich durch einen erheblichen Überschuss an Fettmasse zustande, während die normale Insulinsensitivität bestehen bleibt. Weiter wurde festgestellt, dass das Nüchterninsulin und die Insulinresistenz unter Wachstumshormonbehandlung nur vorübergehend ansteigen. Eine dreijährige Wachstumshormonbehandlung beeinträchtigt den Kohlenhydratstoffwechsel nicht; die Behandlung wirkt eher der wachstumshormon-induzierten Insulinre-

Prader-Willi-Syndrom

sistenz entgegen, indem die Fettmasse ab- und die Muskelmasse zunimmt. Der Fettstoffwechsel unterscheidet sich von demjenigen bei einem nicht-syndromalem übergewichtigen Patienten in einigen Aspekten. Die normalen Triglyzerid-Werte beim PWS können durch die erhaltene Insulinempfindlichkeit erklärt werden, sie steigen aber mit Zunahme des Bauchfettes an. Das LDL-Cholesterin ist erhöht und das HDL-Cholesterin erniedrigt. Beide Werte normalisieren sich unter Wachstumshormonbehandlung, ohne in Verbindung mit einer Körperfett-Veränderung zu stehen.

Frage 7: Besteht eine Dysfunktion des Leptinsystems?

Zentrale Kennzeichen des PWS wie verminderte Muskelmasse und Insulinsekretion sowie der symptomatische hypothalamische Hypogonadismus mit inkompletter Pubertätsentwicklung kommen normalerweise bei einfacher Adipositas nicht vor, sie sind vielmehr typisch für einen Hungerzustand. Symptome des Hungerns bei erhöhtem Körperfett erscheinen paradox und führen zur Hypothese, dass durch eine Störung der Informationsübermittlung das vorhandene Körperfett im ZNS nicht wahrgenommen wird. Das vor kurzem entdeckte Hormon Leptin könnte bei diesem Prozess beteiligt sein, zumal eine Leptin-Resistenz zu metabolischen Symptomen führt, welche auch beim Hungern auftreten. Messungen der Leptinwerte bei den präpubertären, übergewichtigen wie auch bei den sehr jungen untergewichtigen Kindern mit PWS ergeben bei beiden Testgruppen eine ausgeprägte Erhöhung der Leptinwerte, die auf die gestörte Körperzusammensetzung zurückzuführen ist. In beiden Gruppen bestand ein abnormal hoher Anteil an Fettgewebe, und zwar auf Kosten der erniedrigten Muskelmasse. Die erhöhten Leptinwerte sprechen gegen das Vorliegen einer Leptinresistenz, die somit nicht als Erklärung für die gestörte Gewichtsregulation dienen kann. Diese Resultate wurden von anderen Forschergruppen bestätigt, welche normale Leptinwerte in Bezug auf

die Körperfettmasse bei normalgewichtigen und übergewichtigen Kindern und Erwachsenen mit PWS zeigten.

Positive Veränderung des PWS-Phänotyps unter der Therapie

Eine Wachstumshormonbehandlung verändert den Phänotyp beim PWS in der Kindheit auf eindruckliche Weise: Nach drei Jahren Wachstumshormonbehandlung wird ein stabiler Zustand bezüglich Wachstum und Körperzusammensetzung erreicht. Wie beim Wachstumshormonmangel unter Behandlung normalisieren sich die Wachstumsparameter; das Körperfett wird beträchtlich reduziert und die Muskelmasse erhöht. Das gestörte Sättigungsgefühl sowie der erniedrigte Energieverbrauch bleiben aber grundlegende Defekte beim PWS. Die reduzierte Muskelmasse scheint die Folge einer verringerten körperlichen Aktivität zu sein, welche wahrscheinlich durch einen Defekt im zentralen Nervensystem verursacht wird; sie stellt den Grund für einen erniedrigten Energiebedarf beim PWS dar. Der Gewinn einer Wachstumshormonbehandlung liegt in der Erhöhung der Muskelmasse und folglich auch des Ener-

gieverbrauches in Ruhe.

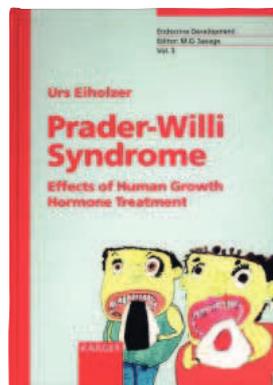
Grösse und Gewicht unter Wachstumshormonbehandlung normalisieren sich weitgehend, allerdings müssen sich die Kinder mit PWS dabei an eine um 25 Prozent reduzierte Energiezufuhr im Vergleich zu gesunden Kindern halten, damit ihr Gewicht stabil bleibt. Eine solche Reduktion der Nahrungsaufnahme ist nur kraft einer strikten Überwachung durch die Eltern möglich. Die mentale Retardierung und die zwanghaften Verhaltensmuster der PWS-Kinder bleiben von der Wachstumshormonbehandlung unbeeinflusst. Aus diesen Gründen sind Familien mit PWS-Kindern auf psychologische Unterstützung angewiesen. ●

*Dr. med. Urs Eiholzer
FMH Kinder- und Jugendmedizin,
spez. Endokrinologie
Stiftung Wachstum Pubertät Adoleszenz
Möhrlistrasse 69
8006 Zürich
Tel. 01-364 37 00
Fax 01-364 37 01
E-Mail: urs.eiholzer@childgrowth.org*

Literatur beim Verfasser

BOOK-SHOP

Das PWS-Behandlungskonzept im Detail



Soeben erschienen: Das neue Buch von Urs Eiholzer über die Resultate seiner Studien zur Behandlung von Kindern mit Prader-Willi Syndrom. Der Kinderarzt und Endokrinologe stellt hierin die Grundlagen seiner wissenschaftlichen Untersuchungen sowie die Therapieergebnisse mit Wachstumshormon bei 35 Kindern mit PWS im Alter zwischen 4 Monaten und 18 Jahren dar, Ergebnis aus mehr als 10-jähriger klinischer und Forschungstätigkeit seines Teams.

Das in englischer Sprache verfasste, 118-seitige Buch stellt einen wichtigen Beitrag zur internationalen wissenschaftlichen Literatur des PWS dar. Für Pädiater und Endokrinologen, die betroffene Kinder behandeln, eine wichtige Hilfe zum Verständnis der Krankheit und zur Führung der kleinen und jugendlichen Patienten. (*hir*)

Urs Eiholzer: Prader-Willi Syndrome. Effects of Human Growth Hormone Therapy. Endocrine Development. Vol. 3. Series Editor: M.O.Savage (London). S. Karger AG Basel 2001, 88,- Sfr. ISBN 3-8055-7256-5