

Behandlungsmöglichkeiten mit Ribonucleinsäuren bei Kindern mit neurologischen Ausfällen

Gerhard Gerster¹

Die Behandelbarkeit neurologischer Erkrankungen mit Ribonucleinsäuren (RNA) ist in der deutschen und internationalen Literatur vielfach beschrieben. Abb. 1 zeigt nur einen unvollständigen Auszug aus der bekannten Literatur. Es fehlen beispielsweise deutsche Autoren wie Dumke und Neumayr. Ebenfalls nicht aufgelistet sind alle Arbeiten zum hirnorganischen Syndrom im Alter von Autoren wie Cameron u. a.

Sofern es sich bei den zitierten Arbeiten um kontrollierte Studien handelt, sind immer begrenzte Gesamtmengen pro Patient eingesetzt worden. Diese haben jedoch bei zunehmendem Schweregrad der Erkrankung nur eine begrenzte Wirksamkeit. Bekanntlich steigt der RNA-Bedarf für eine Therapie unter folgenden Voraussetzungen an:

- mit zunehmender Dauer der Erkrankung
- mit zunehmender Schwere der Erkrankung
- mit zunehmendem Alter des Patienten

Außerhalb kontrollierter Studien ist eine Begrenzung der Gesamtmengen an RNA

nur durch die finanziellen Möglichkeiten des Patienten gegeben. Daher stellt sich die Frage, ob es im Einzelfall sinnvoller ist, voraussichtlich hohe Gesamtmengen durch eine Erhöhung der Einzeldosen und damit einer Erhöhung der wöchentlichen Gesamtmengen zu verabreichen oder durch eine Verlängerung der Behandlungszeit.

Die meisten Erfahrungen in der Pädiatrie liegen bei angeborenen Erkrankungen mit genetischen Defekten wie beispielsweise dem Down-Syndrom oder bestimmten pädiatrischen Muskelerkrankungen vor. Die Therapie dieser Erkrankungen ist dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Behandlungsserien mit RNA pro Jahr über lange Jahre verabreicht werden. Bei den pädiatrischen Muskelerkrankungen wird in den meisten Fällen sogar eine Dauertherapie durchgeführt. Bei den nachstehend vorgestellten Fällen handelt es sich demgegenüber um erworbene Erkrankungen ohne genetischen Defekt aber mit extrem schwerem Ausprägungsgrad.

Bei **Fall 1** (DD) handelt es sich um ein am 06.08.1989 geborenes Mädchen mit Zustand nach schwerer perinataler Asphyxie. Eine CT-Untersuchung am 31.08.1989 ergab eine grobe Desorganisation der

weißen Hirnsubstanz und einen progressiven Hydrozephalus. Da das Kind bis zum Anfang des 4. Lebensjahres außer einer Zunahme von Größe und Gewicht keine Fortschritte zu verzeichnen hatte, wurde im Januar 1993 eine erste Serie mit REGENERESSEN durchgeführt. Vor Beginn der Behandlung waren folgende klinischen Symptome dominierend:

Status im Januar 1993: sehr rigider Muskeltonus, unkontrollierte Schleuderbewegungen des Kopfes, Schluckbeschwerden, Desorientiertheit, sehr schlechte Schlafqualität, Sitzen und Fortbewegung nicht möglich.

Bis Juni 1994 wurden 7 Behandlungsserien mit REGENERESSEN gemäß Tab. 1 durchgeführt. Die Zwischenberichte im Januar und Mai 1994 zeigen, daß durch die konsequente Behandlung deutliche

Fortschritte in der Entwicklung erkennbar werden.

Zwischenbericht vom 06.01.1994: Die 4. Serie bei Desirea wurde Ende Dezember 1993 beendet. Als auffälligstes Symptom dominiert derzeit die schlechte Schlafqualität. Der Schlaf wird sehr häufig unterbrochen, und Desirea schreit dann. Auch die Atmung hat sich nach einem vorausgegangenen Infekt noch nicht normalisiert. In anderen Bereichen hat sich eine auffällige Besserung eingestellt. Desirea kann besser essen, der Schluckreflex normalisiert sich allmählich. Zwischenzeitlich ist Desirea auch in der Lage sich längere Zeit auf einen Ansprechpartner zu konzentrieren. Das Schleudern des Kopfes und die extremen Kopfdrehungen sind sehr selten geworden. Desirea fängt derzeit zu krabbeln an. Jedoch ist die Art der Fortbewegung mehr ein robben, also un-

Myogene und neuromuskuläre Erkrankungen

Srivastava	Can. J. Biochem. Cell. Biol. 63, 325 - 332 (1985)
Röthig	Acta histochemica Suppl.-Bd. XXVIII, 119 -123 (1983)
Beckmann	Erfahrungsheilkunde 12, 848 - 853 (1989)
Fuks	Bull. Exp. Biol. Med. 68, 971 - 973 (1969)

Morbus Parkinson

Fornadi	Vortrag auf der MedOrganica.1993; veröffentlicht im Berichtsband über die REGENERESSEN-Seminare 1993
---------	--

Chronische Polyneuropathie

Engel	The Lancet 4, 503 - 504 (1974)
-------	--------------------------------

Demyelierende Encephalitis

Salazar	Arch. Neurol. 38, 382 - 383 (1981)
---------	------------------------------------

Multiple Sklerose

Bever	Neurology 36, 494 - 498 (1986)
-------	--------------------------------

Down-Syndrom

Giza	Archiv für Arzneitherapie, Heft 1, 72 - 76 (1976)
------	---

Abb. 1: Auswahl von Literaturzitaten über die Anwendung von RNA bei neurologischen Erkrankungen

¹ von-Humboldt-Str. 127, 50259 Pulheim

Tab. 1: Zusammenstellung der Behandlungsserien mit REGENERESSEN

Patient: D. D. Geburtsdatum: 06.08.1989		Geschlecht: weiblich							
Indikation: Zustand nach perinataler Asphyxie		Stand: 26.10.1994							
Sorte \ Serie	1	2	3	4	5	6	7	8	Ges.
Großhirn	5	3	3	3	3	3	4	5	29
Zwischenhirn	1	2	3	3	3	3	3	3	21
Stammganglien	1	1	1	1	1	1	-	1	7
Mittelhirn	1	1	1	1	1	1	-	1	7
Kleinhirn	1	1	1	1	1	-	-	-	5
Hypophyse t. f. -	1	1	1	1	-	-	1	5	
Nebenniere tot.	-	-	2	2	2	2	-	2	10
Rückenmark	-	-	-	3	2	-	-	-	5
Lunge	-	-	-	3	3	-	3	3	12
Medulla obl.	-	-	-	-	1	1	2	2	6
Magen	-	-	-	-	-	3	2	-	5
Schilddrüse	-	-	-	-	-	1	1	-	2
Dünndarm	-	-	-	-	-	-	3	-	3
Gesamt	9	9	12	18	18	15	18	18	117
Zeitraum	1/93	3/93	6/93	9/93	1/94	4/94	6/94	9/94	

ter hauptsächlichlicher Beteiligung der Arme.

Am 11.05.1994 wurde vor der 7. Serie folgender Zwischenstand festgehalten. In der Zwischenzeit hatte Desirea erneut einen schweren Lungeninfekt, der antibiotisch behandelt worden war. Dadurch trat ein gewisser Rückschritt in der Funktion des Verdauungstraktes ein, unter anderem verbunden mit etwas stärkeren Schluckbeschwerden als bei der letzten Zwischenuntersuchung. Auch der Speichelfluß ist derzeit noch stärker als sonst.

Außerdem haben die spontanen Verdrehungen des Kopfes wieder etwas zuge-

nommen. Eine Besserung ist jedoch bei der bewußten Motorik des Kopfes eingetreten. Desirea folgt jetzt einer sprechenden Person noch besser mit dem Kopf als früher. Die Hände sind überwiegend geöffnet, also nicht mehr chronisch zur Faust geballt. Allerdings ist die Greiftätigkeit noch nicht vollständig steuerbar, und es ist noch ein Defizit an Greifkraft vorhanden. Durch die insgesamt verbesserten motorischen Fähigkeiten fällt jetzt auf, daß das Sehvermögen von Desirea stark reduziert ist. Nach Ansicht der behandelnden Ärzte ist dies ein neurologisches Problem im Sinne einer Unterfunktion der Sehrinde.

Die Behandlung wird fortgesetzt

Im **Fall 2** handelt es sich um ein Mädchen (UJ) aus den USA, geboren am 08.07.1991 durch eine normal verlaufene vaginale Entbindung bei unauffälliger Familienanamnese. Das Mädchen entwickelte sich bis zum 12. Lebensmonat völlig normal. Mitte Juli 1992 verlor sie die Fähigkeit zum Sitzen und die Kontrolle über die Kopfhaltung. Zusätzlich trat ein Tremor der Arme auf. Eine Untersuchung am 16.08.1992 ergab normale Laborwerte, eine normale weibliche Chromosomenanalyse, einen normalen Auskultationsbefund der Lunge aber einen reduzierten Muskeltonus. Die Patientin wurde am 08.09.1992 auf 2 x 10 mg Prednison täglich eingestellt. Ein EEG am 16.09.1992 ergab keine Korrelation zwischen der myoklonischen Aktivität und der Wellenaktivität im EEG.

Bei der ersten Anfrage zur Therapie mit REGENERESSEN im Mai 1993 wurde daher die Verdachtsdiagnose infantile Epilepsie in Frage gestellt und folgende Therapie mit REGENERESSEN empfohlen:

10 Amp. RN 13
je 3 Amp. Großhirnhemisphären,
Zwischenhirn, Nebenniere tot.

Da die Therapie in den USA nicht durchgeführt wurde, kamen die Eltern mit dem Kind im Oktober 1993 zur Therapie nach Deutschland. Vorher war das Kind im September erneut untersucht worden mit dem Ergebnis der Verdachtsdiagnose progressive myoklonische infantile Epilepsie. Zum Untersuchungszeitpunkt wog das Mädchen 10 kg bei einer Größe von 81 cm. Der Blutdruck lag bei 114/99, möglicherweise ein Effekt der Therapie mit Bronchospasmolytika und Kortison.

Das klinische Bild bei der Untersuchung in Deutschland war geprägt durch Unregelmäßigkeiten der basalen Reflexe bei der Atmung und beim Schlucken. Diese Fakten sowie die fehlende Korrelation zwischen EEG und myoklonischen Aktivitäten ließen die Verdachtsdiagnose Epilepsie und damit eine primäre Großhirnbeteiligung fraglich erscheinen. Daher wurde in den ersten Serien mit REGENERESSEN der Anteil von RNA aus Großhirn reduziert (Tabelle 2). Nach einer Stabilisierung des Zustandes bis zum März 1994 traten ohne RNA aus Großhirn bis zum Juni 1994 wieder vermehrt epileptiforme Aktivitäten auf. Die Behandlungsserien 7 und 8 wurden daher Großhirn-betont durchgeführt.

Ein Zwischenbericht am 08.11.1994 bestätigte die Richtigkeit dieses Therapie-schwerpunktes. Es wurde von einer Zunahme der allgemeinen Aktivität, einer besseren Kontrolle der Muskelfunktion sowie von einem allmählich wiederkehrenden Sprechvermögen berichtet. Auffällig sind gelegentliche Phasen von schwerer Obstipation, die mit Suppositorien behandelt werden müssen. Die Beweglichkeit von UJ wird durch einen Gehstuhl unterstützt, in dem sie auch seit 10/1994 an der Vorschule teilnimmt.

Bei **Fall 3** handelt es sich um einen männlichen Patienten (YK), geboren am 07.06.1987. Er wurde am 08.12.1993 in das Städtische Kinderkrankenhaus Köln mit der Diagnose subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) aufgenommen. Auf Wunsch der Eltern führte der nachbehandelnde Kinderarzt im Februar und März 1994 eine Behandlungsserie mit insgesamt 40 Ampullen REGENERESSEN durch (Tab. 3). Die Progression der Er-

Tabelle 2: Zusammenstellung der Behandlungsserien mit REGENERESSEN

Patient: U. J.	Geburtsdatum: 08.07.1991		Geschlecht: weiblich			
Indikation: infantile Epilepsie oder motoneuron disease			Stand: 31.01.1995			
Sorte \ Serie	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	Ges.
Zwischenhirn	3	3	5	5	5	21
Mittelhirn	3	3	3	3	2	14
Stammganglien	3	3	3	2	2	13
Medulla obl.	3	3	4	2	-	12
Großhirn	3	2	-	10	10	25
Nebenniere	3	2	2	2	2	11
RN 13	10	5	-	-	-	15
Schilddrüse	-	1	2	2	2	7
Thymus	-	2	4	-	5	11
Hypophyse t. f.	-	-	1	1	2	4
Gesamt	28	24	24	27	30	133
Zeitraum	IV/93	I/94	II/94	III/94	IV/94	Quartale

Die Serie 0 wurde vom 11.-15.10.1993 in Deutschland verabreicht und enthielt 4 Amp. RN 13, 2 Amp. Großhirnhemisphären und 2 Amp. Nebenniere total.

krankung war jedoch nicht aufzuhalten. Am 30.06.1994 schien das Kind von der Symptomatik her praktisch dezerebriert zu sein. Am 27.10.1994 war der klinische Status nach wie vor unverändert.

Für ein 6-jähriges Kind sind 40 Ampullen REGENERESSEN mit wöchentlich 6-10 Ampullen eine vergleichsweise hohe Dosierung. Daß dennoch kein Effekt eintrat, hängt vermutlich damit zusammen, daß das auslösende Virus als intrazellulärer Erreger die Membran der Neuronen so beeinflusst, daß sowohl deren physiologische Funktion als auch bestimmte Transportvorgänge ausfallen. Da RNA aktiv über den sogenannten Endozytosemechanismus in die Zellen aufgenommen werden, ist anzunehmen, daß der Erreger zu seinem eigenen Schutz diesen Mechanismus unterbindet. Hierdurch bleiben

auch sehr hohe Dosen von RNA aus pharmakokinetischen Gründen wirkungslos.

Auch viele andere neurologische Erkrankungen sind im Finalstadium durch derartige Funktionsausfälle an der Membran der Neuronen gekennzeichnet. Daher werden im folgenden noch drei Fälle im Erwachsenenalter vorgestellt, um eine bessere Bewertbarkeit der Behandlungsaussichten bei neurologischen Erkrankungen zu ermöglichen.

Fall 4: Ein zu Beginn der Therapie im Januar 1989 14-jähriges Mädchen (AS, geboren am 06.11.1975), aus dem Sultanat Oman litt an einem inoperablen Tumor im Bereich Thalamus mit folgender Leitsymptomatik:

- Beeinträchtigte Spontanatmung mit

Tabelle 3: Zeitprotokoll der Therapie mit REGENERESSEN

Patient: Y. K.	Geburtsdatum: 07.06.1987	Geschlecht: männlich
Indikation: subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)	Stand: 27.10.1994	
Serie bzw. Untersuchung	Zeitpunkt	
Krankenhausaufenthalt mit obengenannter Diagnose	08.12.1993 - 08.01.1994	
Therapie mit REGENERESSEN:		
20 Ampullen RN 13	Februar/März 1994	
10 Ampullen Großhirnhemisphären		
4 Ampullen Zwischenhirn		
je 2 Ampullen Mittelhirn, Medulla oblongata, Stammganglien		
Weitere Progression der Erkrankung mit Dezerebrierung	30.06.1994	
Patient im Finalstadium mit allen Symptomen der Dezerebrierung	27.10.1994	

nächtlicher Atemnot. Die anfallenden Sekretmengen müssen abgesaugt werden.

- Ernährung durch Sonde
- vollständige Lähmung aller Extremitäten
- sekundäre Amenorrhoe
- schwere Sprachstörungen

Wegen der Bettlägerigkeit der Patientin wurden REGENERESSEN anfangs abweichend von der zugelassenen Art der Anwendung i. v. gespritzt, später ausschließlich i. m.

Nach der 1. Serie war noch keine Veränderung feststellbar. Im Mai konnte auf orale Ernährung umgestellt werden. Rechte Hand und rechtes Bein konnten wieder aktiv bewegt werden, allerdings unter Schmerzen.

Im Juni hatte sich der Tumor auf 50 % der ursprünglichen Größe verkleinert (CT), die Lungenfunktion hatte sich normalisiert, die Sprache war nahezu störungs-

frei. Beginnende Beweglichkeit der linken Körperseite und Wiedereintritt der Menses.

Anfang November konnten die ersten Stehversuche unternommen werden. Die ersten Gehversuche ohne Stock wurden Mitte Dezember 1989 durchgeführt. Bis dahin waren 120 Ampullen REGENERESSEN verabreicht worden (4 Serien).

Bei einem Besuch in Deutschland im August 1991 konnten nur noch 2 Arten von Symptomen festgestellt werden. Erstens eine leichte Hemiplegie rechtsseits mit Spitzfußstellung und eine ausgeprägte Innenrotation der rechten Hand. Zweitens treten nach starker Sonneneinstrahlung rechtsseitige Kopfschmerzen auf. Diese waren aber mit großer Wahrscheinlichkeit durch einen Ende 1988 auf der rechten Halsseite verlegten Shunt zur Ableitung des Liquor in den Ductus thoracicus zurückzuführen. Nach derzeit 498 Ampullen insgesamt ist die Patientin praktisch beschwerdefrei.

Tabelle 4: Zusammenstellung der Behandlungsserien mit REGENERESSEN

Patient: A. S.		Geburtsdatum: 06.11.1975					Geschlecht: weiblich				
Indikation: Tumor im Bereich des Thalamus							Stand: 26.10.1994				
Sorte \ Serie	1 - 2	3 - 5	6 - 7	8 - 9	10	11-12	13-14	15	16-17	Ges.	
RN 13	25	35	20	20	15	30	30	10	10	195	
Zwischenhirn	20	18	20	20	15	30	10	10	13	156	
Thymus	5	10	-	-	-	-	-	-	-	15	
Lunge	10	10	-	-	-	-	-	-	-	20	
Rückenmark	-	17	20	20	-	-	-	-	4	61	
Kleinhirn	-	-	-	-	-	-	8	4	7	19	
Großhirn	-	-	-	-	-	-	6	3	5	14	
Medulla obl.	-	-	-	-	-	-	6	3	4	13	
Bindegewebe	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5	
Gesamt	60	90	60	60	30	60	60	30	48	498	
Zeitraum	I/89	II/89	I/90	II/90	I/91	II/91	'92	'93	'94		

I bzw. II = Halbjahre

Fall 5: Zu diesem Fall einer neuralen Muskelatrophie wird auf die im gleichen Heft erscheinende Veröffentlichung Schettler/Gerster verwiesen (s. S. 146 ff.).

Fall 6: Bei einem männlichen Patienten (FH), geboren am 24.11.1922 wurden im Frühjahr 1992 erste Störungen der Zungenfunktion mit Sprech- und Schluckstörungen festgestellt. Im September 1992 wurde dann die Diagnose ALS mit Bulbärparalyse gestellt. Ein Jahr später war bereits eine periphere Muskelschwäche feststellbar. Zu diesem Zeitpunkt wurde in Analogie zu Fall 5 eine hochdosierte Infusionsbehandlung mit REGENERESSEN mit dem Patienten besprochen, der dieser auch zustimmte. Zeitpunkte der Infusionen und deren Zusammensetzung sind in Tabelle 5 enthalten. Die Therapie wurde sehr gut vertragen, führte jedoch zu keiner Hemmung der Progression des Krankheitsbil-

des. Der Patient verstarb am 08.04.1994.

Wenn auch die Ätiologie unterschiedlich ist, hat der zuletzt beschriebene Fall dennoch eine gewisse Parallele zu Fall 3. Beide Krankheitsbilder sind durch eine sehr rasche Progression gekennzeichnet, wobei der Tod der Patienten zwischen 3 Monaten und 3 Jahren nach dem Auftreten erster Symptome eintritt. Der Funktionsverlust der Neuronen und der damit verbundene Verlust der Membranfunktion führt vermutlich dazu, daß ab einem gewissen Stadium medikamentöse Maßnahmen erfolglos bleiben. Dies gilt außer für Ribonucleinsäuren auch für eine Vielzahl anderer Arzneimittel. Therapieversuche mit RNA sind damit bei Erkrankungen mit fulminantem Verlauf nur im Frühstadium sinnvoll.

Selbstverständlich wäre auch bei den anderen vorgetragenen Patienten ein Thera-

Tabelle 5: Zusammenstellung der Behandlungsserien mit REGENERESSEN

Patient: F. H.		Geburtsdatum: 24.11.1922				Geschlecht: männlich	
Indikation: ALS mit Bulbärparalyse						Stand: 08.04.1994	
Sorte \ Serie		1	2	3	4	Gesamt	
RN 13		10	10	10	10	40	
Medulla obl.		10	10	10	10	40	
Kleinhirn		5	5	5	5	20	
Rückenmark		5	5	5	5	20	
Stammgangl.		5	5	5	5	20	
Zwischenhirn		5	5	5	5	20	
Gesamt		40	40	40	40	160	
Datum:		14.10./	21.10./	02.11./	09.11. 1993		

piebeginn zu einem früheren Zeitpunkt günstiger gewesen. Die Erfahrungen zeigen insbesondere am Beispiel des Patienten 5 (neurale Muskelatrophie) im Vergleich zu den publizierten Ergebnissen von Beckmann, daß bei einem sehr späten Behandlungsbeginn der Aufwand überproportional stark ansteigt. Neben der Senkung der Behandlungskosten kann bei frühem Einsatz von RNA den Patienten auch viel Leidensdruck erspart werden. Bei Kleinkindern sind darüber hinaus unnötig lange Entwicklungsverzögerungen vermeidbar.

Zusammenfassung:

Dargestellt werden 3 Fallbeispiele von schwersten neurologischen Ausfallerscheinungen im Kindesalter.

1. Zustand nach schwerer perinataler Asphyxie (Mädchen, geb. 06.08.1989)

2. Unklare Ausfallerscheinungen von Motorik und auch vegetativen Reflexen, vergleichbar dem Bild der sog. Motoneuron-Disease (Mädchen, geb. 08.07.1991)
3. Subakute sklerosierende Panenzephalitis (Knabe, geb. 07.06.1987)

In den ersten beiden Fällen konnte eine Trendwende in der Erkrankung erzielt werden. Allerdings wurde dieser Effekt mit in der Pädiatrie unüblichen sehr hohen Dosen von Ribonucleinsäuren und/oder sehr langen Behandlungszeiten erkaufte. Es wird daher ein Vergleich zu der Behandlung ähnlich schwerer Fälle im Erwachsenenalter gezogen und der vermutliche Wirkungsmechanismus zur Limitierung des Effektes diskutiert. Dies sind Voraussetzungen zur Bewertung der gesundheitsökonomischen und ethischen Aspekte der Behandlung solcher Kinder.