

# Neue Forschungsergebnisse Gießener Kinderärzte

## Drei Berichte aus der Pädiatrie

Die Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen ist in letzter Zeit vor allem durch die Tour Peiper bundesweit bekannt geworden. Durch diese Radeltour prominenter Sportler, Journalisten und Wissenschaftler quer durch Deutschland zugunsten krebskranker Kinder der Station Peiper der Gießener Kinderklinik sind beachtliche Spendengelder eingeworben worden. Diese Aktion sollte jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß die onkologische Station nur eine von 9 Stationen der Pädiatrie des Gießener Uniklinikums ist. Stellvertretend für die Vielfalt der Arbeiten Gießener Kinderärzte und ihre Erfolge im Kampf um die Gesundheit ihrer kleinen Patienten informieren die drei folgenden Kurzberichte über aktuelle Forschungsergebnisse aus Gießen: So berichtet Privatdozent Dr. Eberhard Schmidt-Sommerfeld und seine Frau Duna Penn über neue Erkenntnisse beim Carnitinmangel von Kleinkindern, Dr. Karl-Jürgen Hagel über die Doppler-Echokardiographie Früh- und Neugeborener und Dr. Albert Otten über neue Forschungsergebnisse der Zuckerkrankheit bei Kindern.

## Carnitin-Mangel beim Kind / Von E. Schmidt-Sommerfeld

Carnitin ist ein vor allem im Muskel aber auch in anderen Organen vorkommendes Trimethylamin, das 1905 in Liebig's Fleischextrakt entdeckt wurde. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Energiegewinnung aus Fettsäuren und hat somit weitreichende Konsequenzen im Stoffwechsel. Der Mensch erhält Carnitin überwiegend aus tierischer Nahrung, kann es aber – mit gewissen Ausnahmen – auch synthetisieren. Ein Carnitin-Mangel kann die physiologische Funktion von Organen beeinträchtigen, die Fettsäuren als wichtige Energiequelle verwerten, z. B. Herz, Leber, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe. Klinisch bedeutsame Fälle von Carnitin-Mangel wurden in letzter Zeit zunehmend beim Menschen beschrieben.

Da nach der Geburt Fett eine wesentliche Energiequelle für das Neugeborene darstellt, interessierten wir uns zunächst für die Carnitin-Versorgung des Feten und Neugeborenen. Durch Messungen von Carnitin-Blutspiegeln bei der Geburt und durch Untersuchungen mit der perfundierten menschlichen Placenta konnten wir zeigen, daß der Fetus mit mütterlichem Carnitin versorgt wird und dieses kaum selbst synthetisiert.

Carnitin ist in der Muttermilch reichlich vorhanden, fehlt aber in den beim Durchfall des Säuglings häufig verwendeten milchfreien Heilnahrungen und in allen intravenösen Infusionslösungen.

Wir konnten zeigen, daß Frühgeborene, die ausschließlich über die Vene ernährt werden, erniedrigte Carnitin-Konzentrationen

in Blut, Urin und Geweben haben und eine Störung der Fettverbrennung aufweisen. Diese Störung konnte durch Zusatz von Carnitin zur intravenösen Ernährung gebessert werden. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß Frühgeborene Carnitin nicht ausreichend synthetisieren können und dieses deshalb mit der Nahrung wie ein Vitamin zugeführt bekommen müssen.

Da die Möglichkeiten, den Carnitin-Mangel beim Menschen zu untersuchen, begrenzt sind, entwickelten wir ein Tiermodell für den ernährungsbedingten Carnitin-Mangel des Neugeborenen. Wie menschliche Frühgeborene entwickeln auch carnitinfrei ernährte neugeborene Kaninchen niedrige Carnitin-Konzentrationen in Blut, Urin und Geweben. Zudem zeigen sie feingewebliche Veränderungen im Skelettmuskel, die denen beim angeborenen Carnitin-Mangel des Menschen entsprechen. Untersuchungen im Physiologischen Institut der Justus-Liebig-Universität (Prof. Dr. Brück und Prof. Dr. Zeisberger) ergaben, daß der Carnitin-Mangel Neugeborener negative Auswirkungen auf die Fähigkeit hat, Körperwärme im braunen Fettgewebe zu erzeugen.

Jenseits der Neugeborenenperiode untersuchen wir bei Kindern möglicherweise therapeutisch beeinflussbare Zustände von Carnitin-Mangel und versuchen zur Aufklärung des Pathomechanismus dieser Störungen beizutragen. Von besonderem Interesse sind Kinder mit Störungen im Stoffwechsel organischer Säuren. Durch einen angeborenen Enzymdefekt kommt es bei diesen Patienten zu einer Anhäufung von inkomplett abgebauten toxischen Produkten des Aminosäure-Stoffwechsels in den Zellen, wodurch eine schwere Stoffwechselkrise ausgelöst wird. Gebunden an Carnitin können diese toxischen Substanzen vermehrt ausgeschieden werden, was zu einem Mangel an Carnitin im Körper führt. In Zusammenarbeit mit anderen Universitäts-Kinderkliniken des Bundesgebietes erproben wir den therapeutischen Einsatz von Carnitin bei solchen angeborenen Stoffwechselstörungen.

Durch die exakte Analyse von Carnitin-Verbindungen im Urin wollen wir in Zukunft bei künstlich (d. h. ohne Muttermilch) ernährten Säuglingen auch Aufschlüsse über mögliche ernährungsbedingte Stoffwechselstörungen erhalten und damit einen Beitrag zur Ernährungsforschung leisten.

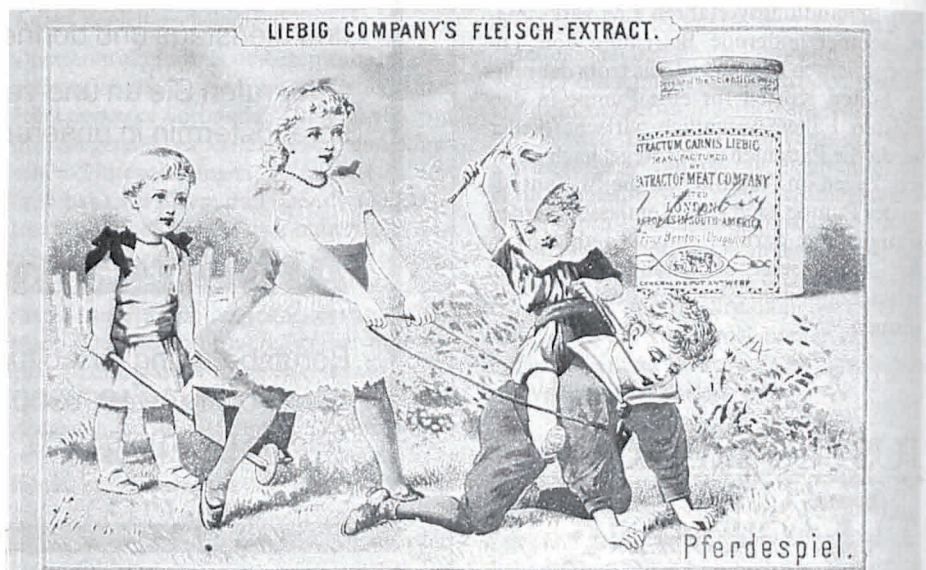


Bild rechts: Um die Jahrhundertwende in vielen Ländern als „Fitmacher“ angepriesen: Liebig's Fleischextract – eine der wohl bekanntesten Erfindungen Justus von Liebig's, die seinen Ruhm weltweit begründete. Sie war eine der wenigen Entdeckungen, die sich für ihn auch finanziell auszahlte. 1905 konnte erstmals Carnitin im Extrakt nachgewiesen werden.





Dr. K. J. Hagel bei der Aufnahme eines zweidimensionalen Echokardiogramms.

## Doppler-Echokardiographie im Früh- und Neugeborenenalter / Von K. J. Hagel

Bei der intensiven Therapie von Atemstörungen des Früh- und Neugeborenen stellen sich häufig sekundäre Probleme des Herz-Kreislaufsystems ein. Wegen der besonderen Gewichts- und Größenverhältnisse dieser kleinsten Patienten ist jedoch eine genaue Messung der Herz-Kreislaufparameter nur selten möglich.

Die Echokardiographie kann durch hochfrequent ausgesandte Ultraschallwellen und Empfang der Reflexionswellen das schlagende Herz zweidimensional abbilden. Sie ist dadurch in der Lage, quantitative Aussagen über die Pumpfunktion des Herzens zu geben. Die Messung von Anspannungs- und Austreibungszeit der rechten und linken Herzkammer erlaubt Rückschlüsse auf die Widerstandsverhältnisse des großen und kleinen Kreislaufs. Durch direkte Beobachtung und Messung der Kontraktionsbewegung des linken Ventrikels kann das Herzzeitvolumen berechnet werden. Der zusätzliche Einsatz der gepulsten Dopplertechnik führt schließlich zu quantitativen Aussagen über die Flußgeschwindigkeit in den einzelnen Herz- und Gefäßabschnitten.

Mit Hilfe der Echokardiographie untersuchten wir zunächst gesunde Früh- und Neugeborene 2 bis 6 Stunden nach der Geburt und verfolgten die nach der Geburt physiologischerweise auftretenden hämodynamischen Veränderungen in einzelnen Längsschnittuntersuchungen bis zur 4. Lebenswoche. Beim Vergleich dieser Normalverläufe mit den Messungen beim Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Anspannungszeit und eine Verkürzung der Austrei-

bungszeit der rechten Kammer als Hinweis auf einen erhöhten pulmonal-arteriellen Widerstand. Nach Gabe von Tolazolin, einem alpha-adrenergen Antagonisten, der gefäßerweiternd auf das pulmonalarterielle System wirkt, wurde nicht nur ein meist deutlicher Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im Blut bemerkt, sondern es konnte durch parallele echokardiographische Messungen gezeigt werden, daß es darunter zu einem Absinken des pulmonal-arteriellen Widerstands kommt, der zu einer verbesserten Lungendurchblutung führt.

Die gepulste Doppler-Flußmessung ermittelt die Flußgeschwindigkeit der Blutzellen in den einzelnen Gefäß- und Herzabschnitten. Durch zusätzliche echokardiographische Bestimmung der entsprechenden Querschnittsflächen kann nach der Formel:  $\text{Durchflußvolumen} = \text{Geschwindigkeit} \times \text{Querschnittsfläche}$ , das jeweilige Zeitvolumen berechnet werden.

Durch die so bestimmten Herzzeitvolumina des kleinen und großen Kreislaufs werden nun wesentlich direktere Aussagen über die hämodynamische Situation des Patienten möglich. Wir versuchen jetzt durch dopplerechokardiographische Untersuchungen vor einer medikamentösen Therapie einerseits die sinnvollste Therapieform zu finden, andererseits durch Längsschnittuntersuchungen den Erfolg dieser Therapie zu überwachen.

Mit dem kombinierten Einsatz von Echokardiographie und Doppler-Flußmessung hoffen wir so, in nächster Zeit ein wirkungsvolles Instrument in der Diagnostik und Überwachung der hämodynamischen Verhältnisse beim schwerkranken Früh- und Neugeborenen zu erhalten.

## Diabetes mellitus im Kindesalter Von Albert Otten

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Erkrankung des Stoffwechsels bzw. der endokrinen Drüsen im Kindesalter. Epidemiologische Untersuchungen, wie sie in unseren nördlichen Nachbarländern durchgeführt werden, fehlen bei uns in der Bundesrepublik. Wir sind daher zur Beurteilung der Häufigkeit auf Schätzungen angewiesen. Es muß angenommen werden, daß sich unter 1 000 Kindern im Alter bis zu 16 Jahren 1–2 Kinder mit einem Diabetes mellitus finden. In der Kinderklinik in Gießen werden jährlich etwa 20 Kinder betreut, bei denen die Krankheit erstmalig festgestellt wird. Das Alter der Kinder ist sehr unterschiedlich, es beträgt 11 Monate bis 18 Jahre, in der Regel sind die Kinder zwischen 6 und 12 Jahre alt.

Die Ursache dieser relativ häufigen Störung – man spricht nach internationaler Nomenklatur von Diabetes mellitus Typ I – ist noch immer nicht geklärt. Man weiß, daß die sogenannten  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas bei den Betroffenen deutlich vermindert bzw. vollständig zugrunde gegangen sind. Mikroskopische Untersuchungen geben den Hinweis auf eine entzündliche Reaktion – eine „Insulitis“, in deren Verlauf die  $\beta$ -Zellen zerstört werden.

Was bewirkt diesen Zelluntergang? Diese Frage kann bislang nur beantwortet werden, indem man verschiedene Hypothesen berücksichtigt.

1. Die Anlage beim Menschen, der an einem Diabetes mellitus Typ I erkranken kann, wird vermutlich vererbt. Als Beweis wird die Beziehung zum HLA-System angeführt. Kinder und Jugendliche sind in 80% der Fälle Träger der HLA-Gene DR3 und/oder DR4.
2. Unter beim Menschen noch unbekanntem Voraussetzungen – abgesehen von einer Erbanlage – scheinen Viren die Erreger zu sein, die eine „Insulitis“ auszulösen vermögen, in deren Verlauf die  $\beta$ -Zellen zerstört werden.
3. Im Verlauf der „Insulitis“ kommt es zu einer immunologischen Reaktion. Es entstehen Autoantikörper gegen  $\beta$ -Zellen. Von Bedeutung scheint aber eher die Tatsache einer Störung im zellulären Immunsystem zu sein. Der genaue Zusammenhang zwischen Virusinfektionen, Lymphozytenfunktion und  $\beta$ -Zellzerstörung ist noch unbekannt.





Bild 1: Die Aufnahme zeigt die Entdecker des Insulins („Isletin“), Dr. Frederick G. Banting (rechts) und Charles H. Best.

An der Kinderklinik bemühen wir uns in Zusammenarbeit mit Virologie und Immunologie am Beispiel der Mumpsinfektion die o. a. Theorien zu untermauern. Entgegen den bisherigen Vorstellungen konnten wir aber bisher nicht nachweisen, daß Mumpsviren einen Diabetes mellitus Typ I verursachen, auch wenn gelegentlich nach Mumpsinfektion eine Manifestierung des Diabetes beobachtet wird. Wichtig ist hier die Frage nach der Auswirkung der Mumpsimpfung. So weit uns jetzt bekannt ist, schützt eine Mumpsimpfung nicht vor der Entwicklung eines Diabetes, noch ist sie als Ursache für das Entstehen eines Diabetes anzusehen.

Eine kausale Therapie des Diabetes mellitus Typ I gibt es nicht. Bei der noch ungeklärten Ursache ist dieses verständlich. Die Immunphänomene beim Diabetes lassen nach unseren Beobachtungen vermuten, daß die Autoantikörper, die gegen die  $\beta$ -Zellen gerichtet sind – die sogenannten Inselzellantikörper – keine kausale Bedeutung haben, sondern nur Folgeerscheinungen sind. Substanzen, Immunmodulatoren genannt, die im zellulären Immunsystem angreifen, werden an verschiedenen Orten für die Therapie erprobt. Der experimentelle Charakter dieser Studien verbietet bei der bestehenden Unsicherheit über die Ursachen des Diabetes gegenwärtig noch den Einsatz dieser Substanzen bei Kindern.

Es bleibt also noch bei der bisher üblichen Therapie des Diabetes mellitus Typ I: Insulinsubstitution durch tägliche Insulininjektion und Diät.

Wesentliche Ergänzungen sind bekanntermaßen Bewegung (Sport), Selbstkontrolle der Stoffwechselsituation durch den Patienten und Schulung auch schon der Kinder, damit sie mit ihrer Stoffwechselstörung so gut wie möglich leben lernen.

Hier versuchen wir durch Anbieten von Schulungswochen, Freizeiten und Anregung bzw. Einrichtung von Selbsthilfegruppen unkonventionelle Wege zu beschreiben.

Die Zukunft der Kinder hängt wesentlich von der Qualität dieser Behandlung ab. So liegt es nahe, die Auswirkungen der Insulinsubstitution und Diät nicht nur auf den Blutzucker zu überwachen. In verschiedenen Projekten beobachten wir die soziale Eingliederung der Kinder in Schule und z. B. Sportverein, ihre körperliche Entwicklung und spezielle Fragen im Stoffwechsel, wie Aminosäurestoffwechsel, Knochenstoffwechsel und insbesondere den Einfluß auf den Fettstoffwechsel.

Nach unserer Meinung ist die Regulierung des Fettstoffwechsels durch die Insulingabe für die zukünftige Gesundheit der Kinder mindestens so wichtig wie die des Kohlenhydratstoffwechsels. Insulin hat nach unseren Untersuchungen an den Lipiden der Erythrozytenmembran einen direkten Einfluß auf den Anteil der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in diesen Membranen und vermutlich auch auf deren Synthese. Daraus resultierende Veränderungen der Zellmembraneigenschaften könnten u. a. für die Entwicklung der sekundären Folgeerkrankungen im Alter, bedingt durch die sogenannte Makroangiopathie bei diesen Patienten von Bedeutung sein. Auf diesem Gebiet wird in Zukunft der Schwerpunkt unserer Untersuchungen liegen.

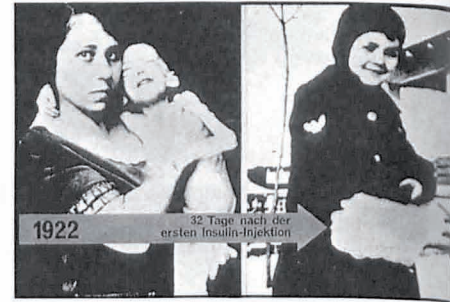


Bild 2: Diese historische Aufnahme aus dem Jahre 1922 zeigt den ersten, jemals mit Insulin behandelten Patienten vor und 32 Tage nach Beginn der Insulintherapie.