

Emotionen, Verhalten und Depressionen beim Rett-Syndrom

Sarojini Budden MD, FRCP C, FAAP

Oregon Health and Sciences University

*Pediatric Development and Rehabilitation Program, Legacy Emanuel Children's Hospital
Portland, Oregon, USA*

Das Rett-Syndrom ist eine neurologische Entwicklungs- und daraus resultierende Verhaltensstörung, die sich aus MECP2-Mutationen ergibt. MECP2-Mutationen führen zu einer Dysregulation anderer Genexpressionen (Entstehung anderer Proteine) wie FXRD-1; diese werden vom Körper falsch reguliert und manche Proteine in ihrer Entstehung nicht eingeschränkt oder verhindert. (Transkriptionseinschränkung anderer Gene). Dies hat einen direkten Effekt auf die Entwicklung der Nerven (Neuromaturierung), der zu einem geringen Hirnwachstum und zur mangelnden Reife der Hirnstammfunktion führt. Diese Effekte sind gut dokumentiert und zeigen neuroanatomische, physiologische, biochemische und hormonelle Anomalien, die einen deutlichen Einfluss auf die Gehirnreifung haben und zu kortikalen sowie autonomen Störungen führen. Es ist wichtig, dass Eltern, Ärzte, Therapeuten und Lehrer gut über diese Veränderungen und die damit verbundenen Auswirkungen auf Emotionen und Verhalten bei heranwachsenden Menschen mit Rett-Syndrom informiert sind.

Die Emotionen und Verhaltensweisen von einem ruhigen, passiven Baby, das mehr schläft als andere Säuglinge in seinem Alter, verändern sich beim heranwachsenden Kind mit Rett-Syndrom. Als Baby saugt es schlecht und sein Schreien ist eher schwach. Eltern berichten vom Verlust des erworbenen Geplappers oder der Sprache, gefolgt von einem verminderten Gebrauch von Handfertigkeiten sowie dem Auftreten von Stereotypen wie Reiben und Wringen der Finger und Klatschen der Hände. Häufiges bzw. zeitweiliges Schielen, Reizbarkeit, Unruhe und Schreien mit an den Haaren ziehen, sowie auch Beißen oder Schlagen. Ebenso vom Treten zusammen mit Hyperaktivität aber auch von schnellen zufälligen Schritten und Zehenspitzenangang.

Schlafstörungen werden von kurzen Lach- oder Schreiphasen begleitet und Atembeschwerden werden immer deutlicher. Einige Menschen halten den Atem an und zeigen eine signifikante Blähung ihres Bauches.

Ältere Kinder zeigen eine zunehmende Blickintensität, lautes Stöhnen und Schreien, welches auf Bedrängnis hinweist. Bei Jugendlichen mit Rett-Syndrom können Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, schlechter Appetit, Gewichtsverlust, Desinteresse und unerklärliches Weinen auftreten. Die Symptome deuten auf eine mögliche Depression hin.

Die Forschung an mutierten Mäusen zeigt eine Reduktion des gesamten Gehirnvolumens um 25% und in bestimmten Regionen wie Amygdala, Hippocampus, Striatum und Hypothalamus, die für Emotionen, Verhalten, Beziehungen, Angstzuständen und Stressreaktionen verantwortlich sind. Noradrenalin, Dopamin und insbesondere Serotonin spielen in diesen Regionen eine große Rolle und erklären wahrscheinlich die Emotions- sowie Verhaltensänderungen. Jüngere Kinder haben eine Erhöhung von Laktaten, Pyruvaten und Alanin mit niedrigem Carnitin Spiegel, was auf metabolischen Stress (durch die Krankheit belasteter Stoffwechsel) hindeutet. Die meisten dieser Spiegeländerungen sind vorübergehend, erhöhte Glutamin Spiegel im Liquor bleiben jedoch bestehen.

Die biologischen Grundlagen von Emotions- und Verhaltensstörungen resultieren wahrscheinlich aus Funktionsstörungen in monoaminergen Systemen, die Genmutationen untergeordnet und altersbedingt sind. Neuropathologische Studien haben eine hohe Bindung von

Serotonin Typ I und II Rezeptoren im Hirnstamm gezeigt, welche die mangelnde Reife der Neuronen widerspiegelt. Neurochemische Veränderungen in den Synapsen der kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns und Veränderungen der synaptischen Funktion unterstützen darüber hinaus mögliche Mechanismen für Verhaltensstörungen.

Hypofunktion (Unterversorgung) von Noradrenalin und Serotonin ist bereits ab der 36. Schwangerschaftswoche feststellbar und könnte die bei Säuglingen und Kleinkindern festgestellte Gelassenheit (Passivität) erklären. Die frühen Verhaltensauffälligkeiten äußern sich später durch Schlafstörungen, Schreien und Reizbarkeit, gefolgt von sozialem Rückzug, Verlust von Sprache und sinnvollem Gebrauch der Hände. Auch wurde bei 5 bis 10-jährigen Probanden von störenden Verhaltensweisen wie Schreien, Haare ziehen, Beißen, Schlagen, Gehen, Angstzuständen, Unachtsamkeit und Hyperaktivität berichtet. Dieses Verhalten kann auch auf einen erhöhten Glutamatspiegel in der frühen Kindheit zurückzuführen sein.

Es ist allgemein bekannt, dass der Cortisolspiegel bei Angstzuständen und Stress erhöht ist. Auch wurde ein erhöhter Corticotropin-Freisetzungsfaktor (Releasing Factor) (CRF) in einem RTT-Mausmodell dokumentiert.

Andere Neurotransmitter-Anomalien, wie z.B. erhöhte β - Endorphinwerte und mit zunehmendem Alter abnehmende Werte von biogenen Aminen, unterstützen die biologische Grundlage für Verhaltensstörungen in der RTT.

Zu den Verhaltensweisen, die sich aus einer Beeinträchtigung des vegetativen Nervensystems ergeben können, gehören Atemwegsstörungen, Unruhe, panikartige Anfälle, Erregungs- und Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, periodisches Schielen, Tremor, myklonische (rasche, unwillkürliche) Zuckungen, abnormale Motorik, gastrointestinale Dysfunktion, vasomotorische (Erweiterung oder Verengung der Blutgefäße) Veränderungen, Herzunregelmäßigkeiten und Blutdruckschwankungen.

Unerwünschte Verhaltensweisen können auf nicht erkannte Krankheiten wie Krampfanfälle, Zahnprobleme, Ohrinfektionen, Reflux, Verstopfung, Gallensteine, Nierensteine, Frakturen, nächtliche dystonische Spasmen, Menstruationsbeschwerden, Eierstockzysten, Schlafapnoe und Tagesmüdigkeit zurückzuführen sein. Vor der Behandlung müssen Ärzte die Patienten sorgfältig untersuchen, um eine korrekte Diagnose stellen zu können.

Bei heranwachsenden Mädchen, die in ihrer bisherigen Krankheitsgeschichte besonders an Schlaflosigkeit, verringertem Appetit, Gewichtsverlust und Interesselosigkeit gelitten haben, wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression vermutet. Obwohl es andere Gründe für unerklärliches Weinen, Traurigkeit und Einsamkeit geben kann, wie z.B. Veränderungen in der Schule, bei den Betreuern, dem Verlust von sozialen Kontakten mit Gleichaltrigen. Gelegentlich können Unruhe und negative Reaktionen auch auf Veränderungen in der täglichen Routine und unerkannten (sexuellen) Missbrauch zurückzuführen sein.

Einige Personen, die augmentative (unterstützte) Kommunikationsprogramme nutzen, können Betreuern dabei helfen, ihre Gefühle und Emotionen zu verstehen. Ein sachkundiges Team kann dabei helfen, diese Probleme auf die effektivste Weise mit der Familie, dem Pflegepersonal und den Mitarbeitern in den Aktivitätszentren anzugehen und somit das Leben des Einzelnen entscheidend zu verändern.

Für jeden Arzt stellt die Behandlung von Patienten mit RTT eine Herausforderung dar, da er nicht nur die bekannten neurophysiologischen Veränderungen, welche die Emotionen und Verhaltensweisen beeinflussen, zu berücksichtigen hat. Er muss auch feststellen, ob es zusätzliche Erkrankungen gibt, die dieses Verhalten verschlimmern könnten, um diese angemessen zu behandeln.

Es ist wichtig, zuerst nicht-medikamentöse Behandlungen und Verhaltenstherapien auszuprobieren, bevor Medikamente eingesetzt werden.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass nicht-invasive Eingriffe wirksam sein können. Kleine, regelmäßige Snacks, sanfte Musik oder ein Lieblingsvideo, Tiefdruckmassagen, warme Bäder

oder Wassertherapie, Schaukeln oder sensorische Integrationsmaßnahmen mit Apple-Switches (Taster), die Menschen eine Entscheidungsfreiheit bieten, und auch die Verwendung von Ellbogen- oder Handschienen können von Vorteil sein. Häufig wechselnde Aktivitäten und eine Abkehr von der Routine, wie z.B. ein Gang durch die Schule oder ein kurzer Spaziergang, können effektiv sein. Eltern sind eine wunderbare Quelle zur Identifizierung von effektiven Aktivitäten. Sie sind auch ausgezeichnete Berichterstatter und können dem Arzt die wichtigen Details geben, um ihm oder den Therapeuten zur richtigen Diagnose und Intervention zu führen. Wenn eine bestimmte Umgebung oder Aktivität jedoch unerwünschte Verhaltensweisen auslöst, und der Grund dafür nicht immer ersichtlich ist, sind diese Informationen für den Arzt ohne die Hilfe der Eltern nicht oder nur schwer identifizierbar.

In Schulen wird die Angewandte Verhaltensanalyse (Applied Behaviour Analysis, ABA) eingesetzt und es hat sich gezeigt, dass sie bei älteren Rett-Patienten wirksam ist, um durch Blicke (Blickkontakt) die Kommunikation (elektronische Augensteuerung) zu erhöhen und das Verhalten zu verändern. Sie ist zeitaufwändig und wird häufig in Schulen eingesetzt. Einige Eltern übernehmen diesen Ansatz, wenn sie ihn in ihren Alltag integrieren können.

Bei der Behandlung von Depressionen muss der Arzt darauf achten, dass er die elterlichen Bedürfnisse und mögliche Depressionen bei einem oder beiden Elternteilen erkennt, was häufiger vorkommt und unerkannt bleiben kann.

Hypothese für den Einsatz von Medikamenten

Es ist bekannt, dass die Reduktion der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn zu einer verringerten Reizweiterleitung der Nerven führt, was in der Folge zu Stimmungs- und Verhaltensänderungen führen kann. Dies kann durch Medikamente geändert werden, die Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhen.

Es stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, wie z.B.

1. Neuroleptika für selbstverletzendes Verhalten, können auch beim Schlafen helfen.
Clonidin, Risperdal, Seroquel, Geodon (nicht in Ö), Abilify, Orap, Zyprexa.
2. Opiodantagonisten, z.B. Naltrexon (Trexane oder Revia)
3. Stimmungsstabilisatoren, z.B. Tegretol, Depekin
4. Antidepressiva, z.B. SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer) Risperdal, Celexa, Prozac
SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer), z.B. Effexor
5. Anxiolytika, z.B. Serotonin 1 A agonist
Buspiron, Atarax
Benzodiazepine, Xanor, Tranxene, Valium (Diazepam) Ativan (Lorazepam)
6. Für repetitive obsessive Verhaltensweisen.
Prozac (Fluoxetine) Luvox (Fluvoxamine), Celexa (Citalopram), Zoloft (Sertralin), Escitalopram (Lexapro nur USA)

Ein Teamansatz der auch Eltern als Teammitglieder einbezieht, ist sehr effektiv, um eine umfassende Behandlung und Führung zu ermöglichen und sollte so weit wie möglich als optimale Form der Behandlung eingeführt werden.