



Informationslektüre über Alternierende Hemiplegie des Kindesalters vom Verein AHC Deutschland e.V. für Eltern betroffener Kinder

Liebe Eltern,

dieses Informationsblatt soll Ihnen einen Überblick über die wichtigsten Erkenntnisse, die es zurzeit bezüglich der Alternierenden Hemiplegie des Kindesalters gibt, vermitteln. Eltern betroffener Kinder haben bei der Erstellung dieses Blattes geholfen. Es orientiert sich an den Angaben der wissenschaftlichen Literatur, die bis zum Ende des Jahres 2019 erschienen ist, und den Erfahrungen mit unseren eigenen Kindern. Wir können natürlich keine Vollständigkeit und Perfektion garantieren. Wenn dieses Blatt einige neue Informationen für Sie bietet oder auch nur eine Bestätigung der Krankheitserscheinungen bei Ihrem Kind ermöglicht, so hat es seinen Zweck erreicht. Wer eine übersichtliche Kurzinformation vorzieht, der orientiere sich bitte am Faltblatt des Vereins. Diese Information ist für Betroffene geschrieben und nicht als wissenschaftliche Literatur zu verstehen! Daher fehlt auch ein vollständiges Quellenverzeichnis. Diese Informationen sollen Betroffene insbesondere beim Verstehen von medizinischen Fachausdrücken unterstützen, mit welchen sie konfrontiert werden, wenn diese Diagnose bei ihrem Kind gestellt wird.

Ulrike Maschke

Erfurt, den 15.12.2019

Seit wann kennt man die Erkrankung?

Das Krankheitsbild der Alternierenden Hemiplegie des Kindesalters (AHC) wurde erstmals 1971 von *Verret* und *Steele* beschrieben. Das bedeutet natürlich nicht, dass es diese Erkrankung vorher nicht gab, sie wurde zu dieser Zeit lediglich als eigenständiges Bild erkannt und benannt. Es erklärt aber, warum man in der wissenschaftlichen Literatur nur Angaben über Patienten von höchstens 50-60 Jahren findet, denn älter sind die Menschen einfach noch nicht, bei denen damals erstmals diese Diagnose gestellt wurde.

Wie häufig kommt AHC vor?

Es handelt sich um eine derart seltene Erkrankung, dass zurzeit noch keine sicheren Zahlen zu Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr) und Prävalenz (Gesamtvorkommen) veröffentlicht sind. Bis zum Jahr 2000 waren in der Literatur weltweit ca. 120 Fälle beschrieben; aktuell schätzt man, dass etwa ein Betroffener unter einer Millionen Menschen zu finden ist. Jungen und Mädchen sind etwa gleichermaßen betroffen. Eine Häufung der Erkrankung in besonderen Regionen scheint nicht vorzuliegen.

Wie sehen die Krankheitszeichen (Symptome) aus?

Obwohl heute die genetische Ursache (Genese) der AHC bekannt ist und das dadurch veränderte Eiweißmolekül erforscht wird, ist ein Großteil der krankhaften Abläufe im Körper (Pathophysiologie) der AHC noch unklar. Es handelt sich dennoch um ein wohldefiniertes und klinisch eindrucksvolles Syndrom. Die von den Erstbeschreibern geschilderten Symptome wurden durch *Aicardi und Mitarbeiter* bestätigt und in der Literatur als typische Charakteristika verankert. Wenn bedingt durch diese klinischen Symptome der Verdacht auf eine AHC gestellt wird, kann eine genetische Untersuchung meistens Klarheit bringen.

Die Symptome sollen nun möglichst umfassend beschrieben werden, wobei zu beachten ist, dass natürlich nicht jedes Kind alle geschilderten Symptome aufweisen muss und die verschiedensten Kombinationen möglich sind.

Ein Hauptmerkmal der AHC ist der Beginn dieser Erkrankung vor dem 18. Lebensmonat. Die frühesten Symptome sind oft anfallsartig erscheinende Störungen der Augenbewegungen (intermittierende okulomotorische Attacken), wie Augenzittern (Nystagmus), starre Blickwendung nach einer Richtung (Blickdeviation) oder Schielen (Strabismus). Das Augenzittern kann sowohl zur Seite, nach oben und unten als auch drehend erscheinen (Nystagmus mit horizontaler, vertikaler als auch rotatorischer Komponente) und kann sich sowohl auf einem Auge als auch auf beiden Augen (monokular oder auch binokular) manifestieren. Ebenso inkonstant ist das Verhalten des Schielens (Strabismus); Stand der Augen oder des Auges zur Nase (Konvergenzstand) und Stand zur Seite/Schläfe (Divergenzstand) sind ein- oder beidäugig (mon- oder binokular) möglich und das Erscheinungsbild wechselt von Attacke zu Attacke, ohne ein einheitliches Muster erkennen zu lassen.

Häufig treten anfallsartig erscheinende bizarre und unwillkürliche Körperhaltungen oder Bewegungsabläufe (dystone Bewegungsstörungen) auf, die durch steife (tonische) Streckung der Extremitäten einer Körperhälfte, Kopfdrehung in gleicher Richtung und oft die schon oben beschriebene Blickwendung (Blickdeviation) gekennzeichnet sind. Dabei kommt es zu ausfahrenden unkontrollierten Bewegungen vorwiegend der Arme und überstreckter (opisthotoner) Haltung (die Kinder sehen aus wie ein „Flitzbogen“, der Kopf ist nach hinten überstreckt, der Rücken durchgedrückt). Unkontrollierte Mundbewegungen (orale Automatismen), wie Schmatz- und Kaubewegungen, wurden mitunter ebenfalls beobachtet. Auch Störungen der vegetativen Regulationen, wie Speichelfluss (Hypersalivation) und Pupillenerweiterung (Mydriasis) wurden beschrieben. -- Anmerkung: Das sogenannte vegetative Nervensystem steuert alle nicht willkürlich beeinflussbaren Körperfunktionen, wie z. B. Herzschlagfrequenz, Pupillenweite, Darmbewegungen (Peristaltik), Drüsensekretion (Speichel, Schweiß,...), u. a. --

Diese anfallsartig erscheinenden Phänomene (Paroxysmen) treten in der Regel ohne Vorankündigung auf und variieren in ihrer Dauer von wenigen Minuten bis mehreren Stunden. Die Kinder zeigen in solchen Episoden zum Teil keine Reaktion auf ihre Umwelt, weinen, schreien oder erscheinen sehr ängstlich.

Wenn auch die Dauer und Frequenz dieser Episoden außerordentlich variieren, so erkennt man doch in der Mehrzahl der Fälle bereits frühzeitig eine Entwicklungsverzögerung der Kinder und eine auffallende Schläffheit (Hypotonie). Viele Kinder erscheinen zwischen diesen Phasen sehr ruhig, bei anderen wurden ADHS-ähnliche Symptome diagnostiziert.

Die geschilderte Symptomatik lässt zu Beginn der Erkrankung im Säuglingsalter oft an andere Krankheitsbilder denken. So lautet der erste Verdacht häufig „Epilepsie“ (Anfallsleiden) oder

„floppy-infant-Syndrom“(Gummipuppenphänomen), „benigne paroxysmale Dystonie“ (gutartige anfallsartige Bewegungsstörung) oder „zentrale Koordinationsstörung“ (vom Gehirn ausgehende Störung der Bewegungsabläufe).

In unterschiedlichem Alter, gewöhnlich aber vor dem 18. Lebensmonat, treten dann die ersten, für diese Erkrankung typischen, zeitweiligen halbseitigen Lähmungen (H e m i p l e g i e n) auf und erleichtern jetzt die Diagnosestellung. Diese hemiplegischen Phasen gewinnen dann im weiteren Krankheitsverlauf häufig die Oberhand; die isolierten dystonen Attacken (s. o.) können in den Hintergrund treten. Charakteristisch ist das W e c h s e l n d e r b e t r o f f e n e n S e i t e, so dass oft keine Aussage darüber möglich ist, ob die Attacken eine Körperhälfte bevorzugen. Auch hier sind Dauer und Frequenz der geschilderten Episoden sehr unterschiedlich, sowohl bei einem Patienten selbst als auch im Vergleich der Kinder untereinander. Nur selten lässt sich andeutungsweise ein Rhythmus erkennen.

Die H e m i p l e g i e n können mitunter Minuten, Stunden, Tage bis mehrere Wochen anhalten, v e r s c h w i n d e n aber typischerweise immer i m S c h l a f, so dass die Kinder nach dem Erwachen kurzzeitig ohne Symptome sind. Nach wenigen Minuten, manchmal auch erst nach längerer Zeit, setzt sich die Episode dann fort, und die Lähmung (Plegie) bildet sich wieder aus. Mitunter ist die Episode nach dem Schlaf aber auch gänzlich beendet.

Gelegentlich geht eine Attacke auch in die andere über, so dass sich an eine Lähmungsphase einer Körperhälfte die der anderen anschließt, ohne dass dazwischen ein symptomfreies Intervall existierte. An solchen Übergängen, gelegentlich auch völlig unabhängig davon, können sich d o p p e l - s e i t i g e H a l b s e i t e n l ä h m u n g e n ausbilden, so dass die Kinder praktisch vollständig gelähmt (tetraplegisch) sind. Da bei der Lähmung auch die Gesichts-, Mund-, und Schlundmuskulatur (faciale und oropharyngeale Muskulatur) betroffen sind, kann in solchen Ganzkörperlähmungen die Ernährung der Kinder zum Problem werden, da Kauen und Schlucken nahezu unmöglich sind. Gelegentlich zeigen sich hierbei auch Atemstörungen bis zu Aussetzern (Apnoen), die für das Kind bedrohlich werden können und sogar mitunter intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich machen. Prinzipiell besteht auch die Gefahr des Verschluckens (Aspiration).

Der Spannungszustand der Muskulatur (Muskeltonus) bei den Halbseitenlähmungen wechselt innerhalb sehr kurzer Zeit zwischen absolut schlaffer Lähmung und übermäßiger Muskelanspannung bis zur zeitweisen Versteifung der Gliedmaßen oder Fixation eines Gelenkes in einer Stellung (hypertone Spannungslage bis hin zur kurzzeitigen spastischen Kontraktur). Einschließende Spastiken und Dystonien können sehr schmerzhaft sein. Dagegen sind die Kinder während der Ganzkörperlähmung (tetraplegischen Phase) anfangs oft völlig schlaff oder auch steif wie ein Brett. Die Beeinträchtigung der Kinder während einer Hemiplegie ist entsprechend der oben geschilderten Variabilität der Ausbildung sehr unterschiedlich und lässt sich auch zu Beginn einer Lähmungsphase nicht abschätzen.

Mit zunehmendem Alter der Patienten erkennt man deutlicher die Verzögerung der geistigen Entwicklung (m e n t a l e R e t a r d i e r u n g). Häufig zeigen sich dann auch konstante - also auch im lähmungsfreien Intervall bestehenbleibende - neurologische Störungen, wie Choreoathetosen (überschießende wurm- oder schraubenartige Bewegungen), Dystonien (gestörter Spannungszustand der Muskulatur mit atypischen Bewegungsmustern oder Haltungen) oder Ataxie (Störung der Koordination von Bewegungsabläufen; z.B. Gangstörungen, Störungen der Feinmotorik, Artikulationsstörungen). Oft entwickeln sich überschießende Sehnenreflexe (gesteigerte Muskeleigenreflexe), mitunter Kloni (schüttelnde Bewegung als Antwort auf eine bestimmte

neurologische Untersuchungstechnik - z.B. am Fuß - als Zeichen gesteigerter bzw. gestörter Reflexität).

Ein erheblicher Teil der Kinder leidet ebenfalls an einer Epilepsie. Diese kann zu unterschiedlichsten Zeitpunkten im Krankheitsverlauf dazukommen und mit allen für Epilepsie bekannten möglichen Komplikationen einhergehen.

Gibt es auslösende Faktoren für die Lähmungen?

Gelegentlich hat man den Eindruck, dass Stress, Übermüdung, besondere emotionale Belastung, wie zum Beispiel große Freude, Feste, Ärger bzw. Wut, oder besondere körperliche Anstrengung die Attacken provozieren könnten. Viele Kinder scheuen auch starkes Sonnenlicht. Kaltes Wasser und Traumata sollen ebenfalls Lähmungen fördern können, ebenso starke Hitze und fieberhafte Infekte. Sieht man das alles als Überreizungsphänomene, scheinen sich Parallelen zur Migräne darzustellen.

Ein Umgehen solcher Umstände hat jedenfalls nicht den erhofften Erfolg, die hemiplegischen Episoden sicher vermeiden zu können, ebensowenig wie die genannten Medikamente, die man zur Migräneprophylaxe verwendet, erfolgreich sind.

Letztlich scheint die Tagesform bestimmend zu sein, wieviel Reiz der Betroffene toleriert.

Welche Krankheiten weisen ähnliche Symptome auf und müssen abgegrenzt werden?

Sieht man von den charakteristischen äußeren Symptomen ab, existiert **k e i n** diagnostisch beweisender Parameter für die AHC (z.B. ein immer krankhaft ausfallender Laborwert, ein typischer Befund in einem bildgebenden Verfahren o. ä). In einem sehr hohen Prozentsatz allerdings lässt sich in einer genetischen Untersuchung eine Mutation auf dem ATP1A3-Gen nachweisen. *Die Möglichkeit der Sicherung der Verdachtsdiagnose durch Nachweis der Genmutation besteht seit 2012.*

Die Abgrenzung anderer, ähnlicher Krankheitsbilder (Differentialdiagnose der AHC) wird durch einige besonders charakteristische Erscheinungen erleichtert:

- Beidseitige Halbseitenlähmungen (bilaterale Hemiplegien)
- vielgestaltige anfallsartige Erscheinungen (multiple paroxysmale Manifestationen), insbesondere Störungen der Augenbewegungen (okulomotorische Störungen)
- Versteifungen wie oben beschrieben (tonische Attacken und Dystonien)
- das Verschwinden der Symptome im Schlaf.

Ähnliche Symptome könnten unter anderem Epilepsien (Anfallsleiden), Malformationen der zerebralen Gefäße (Missbildungen der das Gehirn versorgenden Blutgefäße), das Moya-Moya-Syndrom (Erkrankung, bei der es zu einer zunehmenden Verengung der Hirnblutgefäße kommt), mitochondriale Zytopathien (Stoffwechselstörungen durch Enzymmangel in den Mitochondrien, das sind die Stoffwechselzentralen und Energiefabriken in den Zellen unseres Körpers) und auch die hemiplegische Migräne (Form der Migräne, bei der es zu flüchtigen Lähmungen kommt) verursachen und sollten daher mit entsprechenden diagnostischen Möglichkeiten ausgeschlossen werden.

Welche Befunde ergeben sich bei den Untersuchungsverfahren (Diagnostik)?

Die Befunde bei der Diagnostik der AHC sind wenig ergiebig und oft widersprüchlich. Wie bereits erwähnt existiert außer dem genetischen Nachweis der Mutation *k e i n* diagnostisch beweisender Parameter! Eine umfassende Diagnostik ist aber natürlich notwendig, um andere Erkrankungen ausschließen zu können.

Üblicherweise werden mehrere EEG's durchgeführt, die jedoch im Intervall (Phasen ohne Symptome) meist normal sind und nur gelegentlich – z.B. während plegetischer Episoden abgeleitet – einseitige (unilaterale) oder allgemeine Verlangsamungen zeigen (Literaturquelle: *Bernardina*). Da die Hemiplegien sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können, sind die Ableitungen verschiedener Kinder von unterschiedlichen Betrachtern sicher sehr schwer vergleichbar. Hier ist natürlich nicht die Rede von den Kindern, die zusätzlich an einer Epilepsie leiden. In diesen Fällen können auch epilepsietypische Potentiale im EEG zu sehen sein. Man bedenke, dass sich nach Jahren eine Epilepsie zusätzlich einstellen kann und dann auch andere EEG-Befunde gesehen werden können, als anfänglich. Es ist daher angezeigt, regelmäßig EEG-Kontrollen fortzuführen.

Auch die evozierten Potentiale BAEP's , SSEP's und VEP's sind in der Mehrzahl der Fälle normal, nur einzelne Berichte beschreiben unspezifische Abnormitäten (Literaturquelle: *Matteo*).

(BAEP=akustisch (brainstem auditory) evozierte Potentiale; SSEP=somato-sensibel evozierte Potentiale; VEP=visuell evozierte Potentiale)

--Anmerkung: Bei diesen Untersuchungsverfahren beurteilt man die Funktion des Gehirns, indem man die Veränderungen der Hirnstromkurven (EEG) als Reaktion auf äußere Reize auswertet. Diese äußeren Reize entsprechen Klickgeräuschen bei den BAEP's (Ohr), Lichtblitzen bzw. Schachbrettmustern bei den VEP's (Auge) und leichten elektrischen Impulsen bei den SSEP's (Haut).--

Besonders wertvolle Informationen erhoffte man sich von der bildgebenden Diagnostik. Aber auch hier finden sich keine spezifischen Veränderungen.

CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie/Kernspintomographie) und Angiographie (Darstellung der Blutgefäße durch Kontrastmittelinjektion und anschließende Röntgenaufnahme) sind in der Regel zumindest in der Kindheit normal. Mittels dieser Untersuchungsverfahren sind Patienten mit anderen Erkrankungen abgrenzbar (z.B. Malformationen, Moya-Moya-Syndrom). Bei älteren Patienten findet man unter Umständen eine leichte Verschmälerung der Hirnrinde (allgemeine Atrophie) , die z.B. im Bereich des Kleinhirns (Cerebellum) bei Ausbildung einer Ataxie verstärkt sein kann.

Sehr unterschiedliche Befunde ergaben sich bei Untersuchungen mittels SPECT (single-photon emission computed tomography). Bei diesem Untersuchungsverfahren wird nach Injektion einer schwach radioaktiven Substanz die Verteilung derselben im Gehirn gemessen. Dadurch sind Rückschlüsse auf die Hirndurchblutung möglich. Es wurden normale Befunde beschrieben, aber auch regionale Minderdurchblutungen (Hypoperfusionen / Literaturquelle: *Siemes*) oder begrenzte Gebiete mit gesteigerter Durchblutung (Hyperperfusionen / Literaturquelle: *Zupanc*) in der jeweils gegenseitigen Gehirnhälfte (kontralateralen Hemisphäre) zur hemiplegischen Körperhälfte. In der Literatur werden als Ursache hierfür z.B. der unterschiedliche Zeitpunkt der Untersuchung zum Beginn der Hemiparese diskutiert. Bei der Beurteilung sollte man jedoch auch besonders bedenken, dass die Kinder zur Durchführung dieser Untersuchungen medikamentös zum Schlafen gebracht (sediert) werden oder eine Narkose erhalten müssen, und die Symptome typischerweise kurz nach dem Einschlafen nicht mehr vorhanden sind.

Entnahmen von Muskelgewebe (Muskelbiopsien) und dessen laborchemische Untersuchung ergaben in der Regel keinen Hinweis auf Stoffwechselstörungen (mitochondriale Zytopathien).

Es wurden auch Publikationen über erste Untersuchungsergebnisse mit MR-Spektroskopie (diese Untersuchung läuft wie ein MRT ab, es können aber die Konzentrationen von bestimmten Stoffen im Gewebe bestimmt werden) und PET (Positronen-Emissions-Tomographie) veröffentlicht. Hierbei handelt es sich allerdings um wenige Beschreibungen, die nur über sehr geringe Patientenzahlen berichten und wo bei anderen Kindern mit AHC auch normale Ergebnisse berichtet wurden. Wie weit also diese Einzelbefunde zu neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Erkrankung beitragen werden, wird von zukünftigen Ergebnissen abhängen. Aus diesem Grunde sollen die Befunde hier nur ganz kurz und ohne Wertung genannt werden:

In der Magnetresonanz-Spektroskopie des Muskels zeigten sich erhöhte Werte des anorganischen Phosphates (Literaturquelle: *De Stefano*). Bei der MR-Spektroskopie des Gehirns (Proton-MRS) zeigte sich eine Abweichung des N-Acetyl-Aspartats bei einem Patienten. Es gibt aber auch Normalbefunde. Im PET stellten sich Regionen verminderter Glukoseverstoffwechslung dar (Literaturquelle: *Mikati*).

Zur Bildgebung und deren Aussagemöglichkeiten sind aktuelle Studien mit nunmehr differenzierteren Verfahren im Gang.

Dopplersonographische Untersuchungen (Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße) waren im symptomfreien Intervall normal; bei einem Patienten waren in der tetraplegischen Phase deutlich erhöhte Flussgeschwindigkeiten gefunden worden (Literaturquelle: *Bode*). -- Anmerkung: Das spricht für einen Krampf (Spasmus) in der Gefäßmuskulatur. Verengt sich der Durchmesser eines Gefäßes, so wird das Blut hier unter erhöhtem Druck hindurch gepresst, und die Flussgeschwindigkeit in dieser Strecke erhöht sich.--

Genetische Untersuchungen (Untersuchungen des Erbmaterials) wurden bei vielen Kindern durchgeführt und ergaben bei sehr vielen Kindern eine Mutation im bereits genannten ATP1A3-Gen. Es gibt drei besonders häufige Mutationen, zu diesen Gruppen gab es auch Untersuchungen zur damit verbundenen Prognose, es gibt aber auch eine Menge seltenere Mutationen, bei denen letztlich individuelle Verläufe überhaupt nicht kalkulierbar sind.

Die üblichen Laborwerte (Blut, Urin, Hirnwasser) sind fast immer normal. Es wurden bei einigen Kindern wechselhafte Befunde der Blutgase (Astrup), der Milchsäurekonzentration (Lactat) und des Ammoniaks gefunden. Diese Werte waren bei demselben Patienten mal normal und mal erhöht (intermittierend erhöht).

Nachdem es in den letzten Jahren Einzelberichte von Herzrhythmusstörungen (kurzzeitiges Aussetzen des Herzschlages) bei älteren AHC-Patienten gab, haben Untersuchungen mit Langzeit-EKG's an größeren Patientengruppen begonnen. Genaue Ergebnisse hierzu müssen noch abgewartet werden. In routinemäßigen Kurzzeit-EKG's sind in der Regel keine Auffälligkeiten zu sehen. Es wurden im Verlauf der Erkrankung regelmäßige kardiologische Kontrollen und bei entsprechenden Befunden der Einsatz von Eventrecordern, Schrittmachern und die Vermeidung von bestimmten Medikamenten empfohlen.

Worin könnte die Ursache der AHC liegen?

Bei den meisten Patienten, bei denen der Verdacht auf eine AHC gestellt wird, kann eine genetische Untersuchung (wie oben erwähnt) Klarheit bringen.

Wichtig ist es zu verstehen, dass mit der Entdeckung des veränderten Gens zwar nun das Eiweiß identifiziert wurde, welches durch die Mutation bedingt eine strukturelle Veränderung aufweist (Natrium-Kalium-ATPase), aber noch nicht vollständig verstanden wird, welche Effekte durch diese Veränderung im menschlichen Körper stattfinden und vor allem, ob und wie man sie therapeutisch beeinflussen kann. Aktuell gibt es seit 2012 intensiviertere Grundlagenforschung an diesem Eiweißmolekül im Labor, um die Art und Weise der Beeinflussung der normalen Funktion je nach Sitz der Mutation im Gen zu erforschen. *Hypothesen und Überlegungen* hierzu entwickeln und verändern sich daher in den letzten Jahren ständig!

Die vielfältigen Auswirkungen einer Störung an dieser wichtigen Pumpe ist für Laien ohne Kenntnis der komplexen Folgeveränderungen in den intrazellulären Ionenkonzentrationen nicht zu verstehen und wird auch unter den Forscher ständig neu diskutiert.

Im Folgenden soll der Versuch unternommen werden, laienverständlich die Eckpunkte der bisherigen Forschungsergebnisse zur Rolle der Natrium-Kalium-ATPase bei AHC darzustellen.

Was ist die Natrium-Kalium-ATPase, was macht sie?

Die Natrium-Kalium-Pumpe ist ein Eiweißmolekül, welches in jeder Körperzelle vorkommt und innerhalb der Membran liegt, welche die Zelle gegen ihre Umgebung abgrenzt. Dieses Eiweißmolekül liegt quasi wie ein Kanal in der Membran und kann durch Änderung seines Zustandes Ionen befördern.

Die Pumpe besteht aus zwei Untereinheiten – einer Alpha- und einer Beta-Untereinheit. Von diesen Untereinheiten gibt es wieder spezielle Unterformen (Isoforme – Alpha 1 bis 4 sowie Beta1 und 2). Bei Kindern mit AHC liegt bei etwa 85% eine Mutation (Veränderung) in einem Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 19 vor, welches für die *Alpha-3-Untereinheit* kodiert (daher das „A3“ im Namen). Natrium-Kalium-Pumpen kommen in jeder Körperzelle vor, es gibt je nach Gewebe allerdings unterschiedliche Häufungen von Natrium-Kalium-Pumpen mit verschiedenen Untereinheiten. So kommt der Alpha-1-Isoenzymtyp überall vor, die Formen mit Alpha-2- und Alpha-3-Untereinheiten findet man hauptsächlich in Nerven- und Herzmuskelzellen.

Man kann also verstehen, dass bei Veränderungen und resultierender Fehlfunktion der Pumpen mit Alpha-3-Untereinheiten *neurologische* Krankheitsbilder resultieren – wie Migräne, AHC, Dystonien...

Die Natrium-Kalium-ATPase pumpt *unter Energieverbrauch* (ATP-Hydrolyse) gegen den Konzentrationsgradienten im Austausch 3 Natriumionen aus der Zelle heraus und 2 Kaliumionen in die Zelle hinein. Für diesen Pumpvorgang ändert sie ihre Form und benötigt dafür Energie. Sehr viel Energie! Man nimmt an, dass etwa 50% der Energie, die das Gehirn benötigt, für diese permanenten Pumpvorgänge verbraucht werden. Dieser ständige aktive Ionentransport ist nötig, um das Ruhemembranpotential der Zelle aufrecht zu erhalten. Trifft ein Reiz die (Nerven-)Zelle, kommt es durch einen Ionenstrom zu einer Depolarisation und der Auslösung eines Aktionspotentials, wonach durch den Pumpvorgang wieder das Ruhemembranpotential hergestellt werden muss, sonst ist keine neue Erregung möglich. Nur mit einem solchen ständig funktionierenden Kreislauf können unsere (Nerven-) Zellen ihre Funktionen erfüllen.

Fehlfunktionen in diesen Abläufen ziehen weitere Störungen nach sich, zum Beispiel in der intrazellulären Kalziumkonzentration, welche für viele weitere Vorgänge in der Zelle bedeutend ist (unter anderem die Kontraktionskraft von Muskelzellen bedingt) und in seiner Komplexität hier nicht sinnvoll dargestellt werden kann.

Was für „genetische Verwandtschaften“ bestehen zu anderen Erkrankungen?

Als noch keine genetische Identifizierung der Mutation auf dem ATP1A3-Gen bekannt war, wurde teilweise aufgrund der bestehenden klinischen Ähnlichkeit zur hemiplegischen Migräne die Hypothese diskutiert, die Pathogenese der AHC entspräche einer *Migräne-Variante*. Dafür sprachen die häufig positive Familienanamnese (Migränevorkommen in der Verwandtschaft) sowie die dopplersonographisch und mittels SPECT teilweise nachgewiesenen Durchblutungsstörungen (Perfusionsstörungen). Nunmehr hat man bei einigen Kindern, denen man die Diagnose AHC zugeordnet hat und bei denen man *keine* Mutation im ATP1A3-Gen finden konnte, eine Mutation im ATP1A2-Gen entdeckt. Daher sprechen manche Autoren von AHC 1 und 2. Es bleibt abzuwarten, ob sich daraus jemals unterschiedliche therapeutische Ansätze entwickeln. Letztlich ist die Verwandtschaft gut nachvollziehbar, wenn man die oben beschriebenen Mechanismen bedenkt.

Anmerkung zur Hypothese – Eine Störung der Regulation der Blutgefäßweite (vasogener Mechanismus) besteht möglicherweise bei beiden Krankheitsbildern. Bei Migräne kommt es aber nur zu vergleichsweise kurzdauernden Durchblutungsminderungen, bedingt durch einen Krampf der Gefäßmuskulatur. Dadurch wird der Durchmesser des Gefäßes geringer und es gelangt weniger Blut in das durch dieses Gefäß versorgte Hirngebiet (Dopplerbefund). Bei der Migräne löst sich dieser Krampf (Spasmus) der Gefäßmuskulatur relativ schnell wieder und es kommt dann reflektorisch zu einer Erweiterung des Gefäßes (Vasodilatation) und einer Überdurchblutung (Hyperperfusion) des entsprechenden Hirngebietes. Dies verursacht den Kopfschmerz. Bei der AHC hingegen könnte es dagegen zu häufig wiederkehrenden, länger dauernden Durchblutungsminderungen wechselnder Lokalisation mit möglicherweise folgender Schädigung der Nervenzellen kommen. Es ist noch nicht geklärt, ob dieser Krampf Folge der Veränderungen in der Ionenkonzentration in der Zelle ist oder an welcher Stelle in der Abfolge-Spirale der Veränderungen er überhaupt auftritt. Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse könnten dafür sprechen, dass es mitunter auch nach Auflösen des Krampfes eine Folgekaskade gibt, die – einmal begonnen – nicht einfach endet, wenn ein Part sich wieder normalisiert, sondern wie eine Art Teufelskreis funktioniert. Es soll betont werden, dass diese Darstellungen eine denkbare Möglichkeit sind, eine mögliche Theorie. Ob es zutrifft oder sich anders verhält, müssen zukünftige Erkenntnisse zeigen.

Mutationen im ATP1A3-Gen finden sich auch bei anderen Krankheiten, die teilweise Überlappungen in den klinischen Symptomen mit der AHC aufweisen. Hier sei das CAPOS-Syndrom (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss) und RDP (Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism) genannt.

Wird AHC vererbt?

Wie bereits erwähnt wurde bei über dreiviertel der AHC-Patienten eine Mutation auf dem ATP1A3-Gen gefunden. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Autosomal heißt, der Defekt liegt *n i c h t* auf dem Geschlechtschromosom – männliche und weibliche Nachkommen eines Betroffenen können also gleichermaßen betroffen sein. Und dominant bedeutet, wenn das mutierte Gen weitergegeben wird, wird der Nachkomme krank, auch wenn vom anderen Elternteil ein gesundes Gen beigesteuert wird. Bei der Mehrzahl der Betroffenen handelt es sich um eine Neumutation – es wurde also weder vom Vater noch von der Mutter ein defektes Gen weitergegeben, sondern der Zufall hat hier beim Betroffenen zu einer kleinen Genveränderung geführt, die bei ihm erstmals auftritt und solch gravierende Folgen hat. Der Betroffene selbst würde den Defekt nun allerdings weitervererben. In der Literatur findet man einige wenige Berichte über familiäre Häufungen. So gibt es beispielsweise betroffene eineiige Zwillinge. Wenn klinisch milde betroffene Patienten Nachkommen hatten, konnten diese Kinder auch in anderem Maße betroffen sein, als die Eltern.

Warum sind die Betroffenen so verschieden und was heißt das für die Prognose?

Das ATP1A3-Gen hat viele Basenpaare und somit können auf dem gleichen Gen unterschiedliche Mutationen vorliegen. Offensichtlich führen diese je nach Sitz zu unterschiedlich schweren Veränderungen der Funktion der Natrium-Kalium-ATPase und damit auch zu unterschiedlichen klinischen Ausprägungen und Verläufen. Mehr als 80 unterschiedliche Mutationen sind bereits beschrieben.

Es gibt drei besonders häufig auftretende Mutationen, die sich klinisch und in der Prognose etwas unterscheiden. Doch auch hier gleicht nicht ein Patient dem anderen und die Vielzahl der sonstigen Mutationen lässt sicher klar werden, dass letztlich jeder Patient eine individuelle Prognose hat...

Die am meisten beeinträchtigende der drei besonders häufigen Mutationen ist die mit der Bezeichnung *E815K* (ca. 15%). Hier fand man oft einen besonders frühzeitigen Beginn der Attacken, die geistigen und körperlichen Beeinträchtigungen im Vergleich eher ausgeprägter und einen größeren Anteil von Patienten mit Epilepsie, die oft auch frühzeitig begann und mit Status epilepticus (lebensgefährlicher Dauerkampf anfall) einhergehen kann.

Mit etwa 45% war die Mutation *D801Y* die häufigste, welche aber eine mildere phänotypische (klinische) Ausbildung zu verleihen scheint. Die ersten Attacken waren hier im Mittel etwas später und weniger stark ausgeprägt aufgetreten, als bei erstgenanntem Mutationstyp. Auch ist im Durchschnitt eine moderatere intellektuelle Behinderung ausgebildet. Relativ oft fanden sich aber Ataxie und Verhaltensauffälligkeiten. Epilepsie trat weniger auf als bei der zur erstgenannten Gruppe.

Mit etwas über 10% (je nach Untersuchungsgruppe) fand sich die Mutation *G947R* als dritthäufigste Variante. Hier traten die ersten Attacken noch später auf, die Mehrheit hatte nur eine leichte geistige Behinderung und die körperliche Beeinträchtigung war am wenigsten ausgeprägt. Auch gab es weniger Patienten mit begleitender Epilepsie.

Welche Medikamente wurden probiert, welche Erfolge hatten diese?

Die gedankliche Anlehnung an die Migräne führte zur probatorischen (versuchsweisen) Anwendung von Medikamenten, die der Migräneprevention dienen (Migräneprophylaktika – Anwendung soll einen Gefäßkrampf verhindern bzw. auslösende Stoffe -Serotonin- beeinflussen.) Man versuchte Medikamente aus den Stoffklassen der Betablocker (z.B. Propranolol), Kalziumantagonisten (z.B. Flunarizin und Nimodipin), Ergotaminderivate, Serotoninantagonisten, nichtsteroidale antiinflammatorische Agentien (z.B. ASS), Monooxydaseinhibitoren und auch trizyklischen Antidepressiva.

Weitere Therapieversuche für die Plegien gab es mit Antiepileptika, z.B. mit Valproat, Vigabatrin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Lamotrigin, Bromid, Benzodiazepinen, Diamox, Ethosuximid, Primidon, Sultiam, ACTH, Vitamin B6, Topiramid.

(Nicht erwähnt seien hier spezielle Antiepileptika bei AHC-Patienten mit Epilepsie.)

Es gibt Publikationen über Einzelbeobachtungen unter Verapamil, Memantine, Amantadin, Haloperidol, Steroiden, ATP.

Eine frühere Hypothese zur Pathogenese der AHC erhoffte sich therapeutische Erfolge von Medikamenten, welche die Freisetzung der schädlichen Stoffwechselprodukte (Glutamat) hemmen und der Stärkung des Abfangsystems dieser Substanzen (Radikalabfangsystem) sowie der Blockade der entsprechenden Bindungsstellen an den Zellen (exzitatorische Aminosäure-Rezeptoren) dienen sollen (Literaturquelle: *Korinthenberg*). Daher sind Therapieversuche mit Lamotrigin und Memantine unter dem Aspekt des Schutzes der Nervenzellen (Neuroprotektion) gestartet worden.

Der Therapieerfolg ist insgesamt bis heute unbefriedigend. Zur Vorbeugung (P r o p h y l a x e) der hemiplegischen Episoden hat sich bisher international nur der Kalziumantagonist Flunarizin bewährt. Hierbei ist zu beachten, dass nur bei etwa 50 % der Patienten (je nach Literaturquelle fallen die Angaben zu den Prozentzahlen sehr unterschiedlich aus) eine Besserung registriert werden konnte, dabei steht die Reduzierung der Dauer und Schwere der Hemiplegien im Vordergrund, eine Reduktion der Häufigkeit kann oft nicht verzeichnet werden. Hierbei gibt es patientenbezogen sehr große Unterschiede. Trotzdem wird in der jüngeren Literatur die Gabe von Flunarizin stets angeraten, auch wenn nicht unbedingt eine Veränderung der Lähmungen beobachtet werden kann, da scheinbar die Entwicklung der Kinder günstiger verläuft und man sich eine bessere Prognose hinsichtlich der drohenden körperlichen und geistigen Behinderung verspricht.

Es gibt Berichte von schweren Rückschlägen beim Absetzen des Flunarizins.

Es gibt einzelne Erfahrungen, dass Kombinationen z.B. mit Lamotrigin und/oder Memantine zusätzlich nochmals zu einer Besserung der Gesamtsituation geführt haben.

Letztlich bleibt die Therapie sehr individuell, je nachdem, welcher Aspekt beim Patienten im Vordergrund steht bzw. einer Behandlung bedarf (Lähmungen, Intelligenzminderung, Epilepsie...).

Ein weiterer Schwerpunkt ist die A k u t t h e r a p i e (Medikamente, die man in der Lähmung gibt, in der Hoffnung, diese zu beenden). Bei einigen Patienten ist es möglich, durch die Gabe von Chloralhydrat- oder Diazepam-Rectiolen eine plegische Phase zu beenden, wenn die Verabreichung (Applikation) in den ersten Minuten nach Beginn der Attacke erfolgt (Literaturquelle: *Siemes*). Auch wurde über einen ähnlichen Erfolg mit Niaprazin (Nopron-Saft) bei einigen wenigen Patienten berichtet.

Älteren Patienten gelingt es manchmal, die Episode durch Ruhe und Entspannung (z.B. Hinlegen, Zurückziehen von äußeren Reizen) zu unterbrechen.

Einige Eltern berichten auch, dass ihre Kinder ab einem entsprechenden Alter in der Lage sind, eine Attacke kurz vor deren Beginn anzukündigen und es ihnen somit möglich ist, sich mit der jeweils wirksamsten Reaktion darauf einzustellen. Die Art dieses Vorempfindens (Schmerz, Aura, etc.) konnte allerdings nicht benannt werden.

Wie ist die Prognose (Zukunftsaussicht, Heilungschance) der Erkrankung?

Die Prognose der Erkrankung ist je nach Mutation sehr verschieden, aber leider oft nicht sehr günstig. Der Grad der körperlichen Beeinträchtigung und der geistigen Behinderung ist sehr unterschiedlich. Es soll Kinder geben, denen der Besuch einer normalen Schule möglich ist. Andere leiden stärker an den konstanten neurologischen Ausfällen, so dass sie durch Sprach- oder Mobilitätsprobleme auch im lähmungsfreien Intervall so beeinträchtigt sind, dass eine Schule gewählt werden muss, die das im Vordergrund stehende Problem am besten integrieren kann (in der Regel Körperbehindertenschulen oder Förderschulen).

Wie bereits geschildert ist die Ausbildung bzw. primäre Existenz von statomotorischer Entwicklungsverzögerung und mentaler Retardierung eine wesentliche Differenzierung z.B. zur hemiplegischen Migräne im Kindesalter. Die Ausbildung kann in wenigen Fällen nur grenzwertig sein, aber am anderen Ende der Ausprägungsstärke eben auch gravierend und mitunter Schwerstbehinderung und permanente Pflegebedürftigkeit bedeuten.

Die Graduierungen in der Prognose wurden bereits bei der obigen Vorstellung der drei häufigsten Mutationen dargestellt („Warum sind die Betroffenen so verschieden und was heißt das für die Prognose?“). Man bedenke jedoch, dass bereits über 80 Mutationen beschrieben wurden und die Prognose beim eigenen Kind daher auch ganz individuell anders sein kann.

Es lässt sich kein direkter Zusammenhang erkennen, ob die Häufigkeit der durchlebten Hemiplegien den Grad der körperlichen Behinderung oder der Beeinträchtigung der geistigen Fähigkeiten beeinflusst. Ebenso findet man bei den Patienten keine bevorzugt beeinträchtigte Funktion. Die Spannbreite ist ausgesprochen variabel. Es gibt bisher keine Studien, ob eine Therapie mit neuroprotektiven Substanzen (Schutz der Nervenzellen) die Prognose hinsichtlich der geistigen Entwicklung günstig beeinflussen kann. Frühe Förderung der Kinder durch physiotherapeutische und heilpädagogische Maßnahmen ist auf jeden Fall positiv zu bewerten und sollte genutzt werden. Aus der Zeit der ersten Veröffentlichungen zum Thema AHC finden sich ganz wenige einzelne Fälle von „Heilungen“. Leider muss man sagen, dass bei einer genetisch bedingten Krankheit davon nicht auszugehen ist und es sich bei diesen Fällen wahrscheinlich um Fehldiagnosen handelt, da anfänglich noch keine solch klaren Kriterien zur Abgrenzung wie heute vorlagen.

Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr kommt es oft zur Ausbildung von persistierenden neurologischen Störungen im lähmungsfreien Intervall –z.B. Choreoathetose, Dyskinesien, Ataxie Dysarthrie, Strabismus oder Nystagmus, persistierende Hemiparesen bzw. Spastik. Bei einigen Patienten wurde Kleinwuchs und /oder Mikrozephalie (zu kleiner Kopf) festgestellt. Leider ist es bei einigen sehr wenigen Kindern auch schon vorgekommen, dass es nach besonders schweren Attacken zum Verlust bereits erworbener Fähigkeiten (z.B. Laufen, Sprechen) kam. Einige Autoren beschreiben eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik im 2. Lebensjahrzehnt, andere betonen die Möglichkeit des zusätzlichen Auftretens von migräneartigen Kopfschmerzepisoden (lähmungsunabhängig) und epileptischen Anfällen auch bei Kindern, die primär nicht mit Epilepsie belastet waren. Die Spanne der Krankheitsverläufe reicht von vereinzelt erreichtem Verschwinden der Lähmungsattacken über Berichte von eingeschränkter Selbständigkeit bei mäßiger Behinderung im mittleren Lebensalter bis hin zu schwersten Krankheitsverläufen mit Fähigkeitsverlusten und hohem Pflegebedarf. Lebensbedrohliche Apnoephasen (Atemaussetzer) und/oder folgenschwere Status epilepticus können in jedem Lebensalter dazukommen. Auch sind Todesfälle in der Literatur erwähnt, wobei der direkte Bezug zur Krankheit an sich aus den spärlichen Informationen nicht immer ersichtlich war. Untersuchungen zur möglichen Beteiligung des Herzens sind hier im Gange.

Man sollte sicher um alle diese Möglichkeiten wissen, aber stets die Hoffnung auf einen recht positiven Verlauf aufrechterhalten.

Die beiden ältesten Betroffenen in unserer deutschen Gruppe kommen im Alltagsleben bemerkenswert zurecht.

In diesem Sinne möchten wir Ihnen Mut machen, ohne etwas zu verheimlichen. Wer um mögliche Gefahren weiß, beobachtet bei eventuellem Eintreffen genauer und kann Situationen besser einschätzen und zeitiger reagieren.

Literatur:

A) Bücher:

F. Andermann, J. Aicardi, F. Vigevano „Alternating Hemiplegia of Childhood“ Ravens Press, New York 1995

B) Publikationen in Zeitschriften

1. Kemp-GJ, Taylor-DJ, Barnes-PR „Skeletal muscle mitochondrial dysfunction in alternating hemiplegia of childhood“ Ann-Neurol. 1995
2. Kalra-V, Rathi-S „Alternating hemiplegia of childhood“ Indian-Pediatr. 1996
3. Korinthenberg-R „Is infantile alternating hemiplegia mediated by glutamate toxicity

- and can it be treated with memantine?“ Neuropediatrics. 1996
4. Veneselli-E, Biancheri-R „Alternating hemiplegia of childhood: treatment of attacks with chloral hydrate and niaprazine“ Eur-J-Pediatr. 1997
 5. Saito-Y, Sakuragawa-N, Sasaki-M, Sugai-K „ A case of alternating hemiplegia of childhood with cerebellar atrophy“ Pediatr. Neurol. (1998), 19: 1, 65-68
 6. Rho-JM, Chugani-HAT „Alternating hemiplegia of childhood: insights into ist pathophysiology“ J Child. Neurol. 1998; 13 (1): 39-45
 7. Haan-J, Kors-Ee, Terwindt-Gm, Vermeulen-Flmg „Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene“, Cephalgia 2000; 20 (8): 696-700

C) Neuere Literatur z.T. online

- 2007 Alternierende Hemiplegie des Kindesalters – ein Update M. Kruse
- 2012 Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with AHC H.Rosewich
- 2016 Treatment with oral ATP decreases AHC J.Ju
- 2015 Clinical profile of patients with AHC E. Panagiotakaki
- 2017 Alternating Hemiplegia of Childhood: A physicians guide for Diagnosis S. Jano
- 2007 The treatment and management of AHC B.Neville
- 2012 De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood | Nature Genetics E.Heinzen