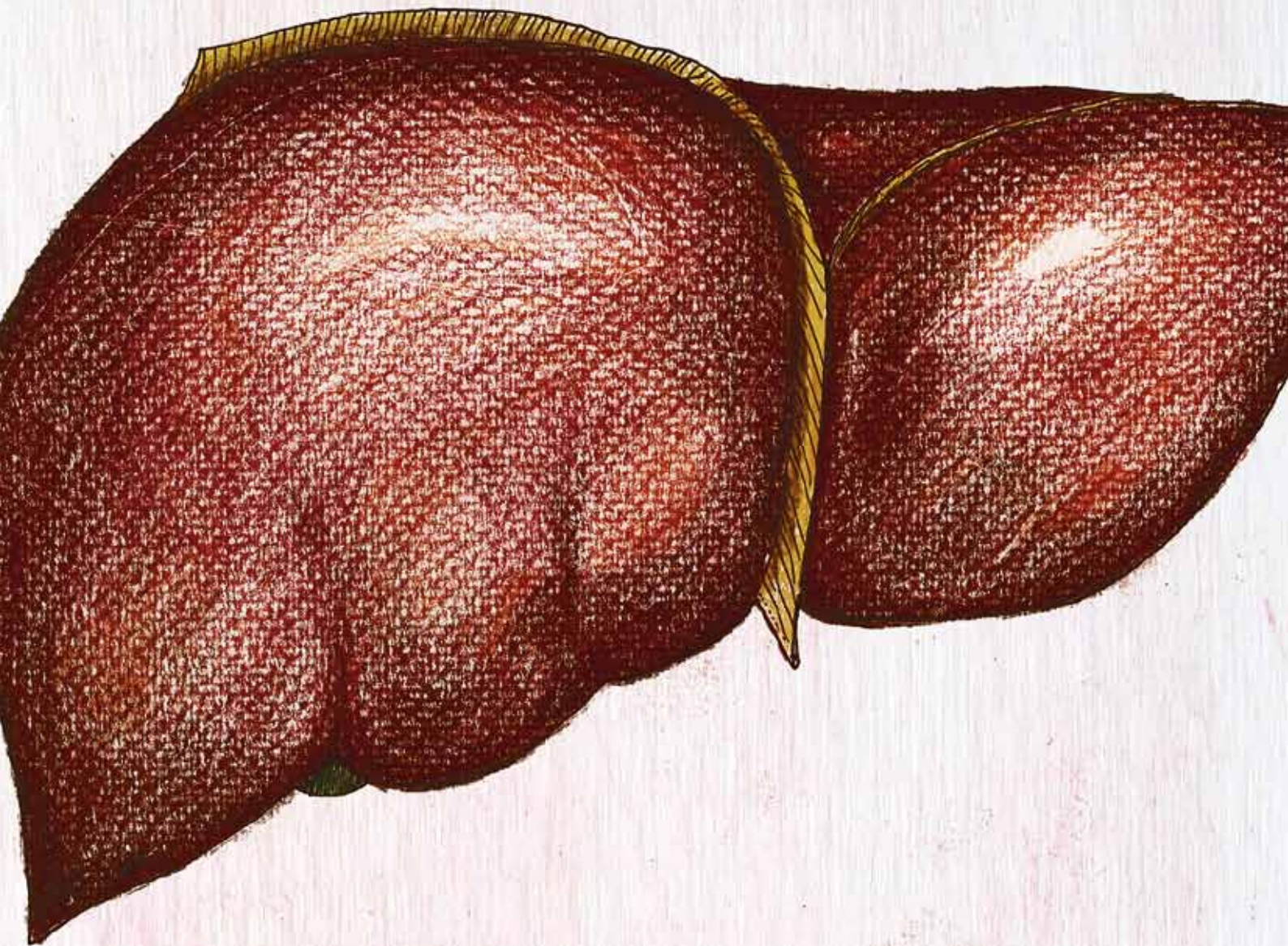


Heft 65/66 Dez 2016/Jan 2017

Hauner Journal

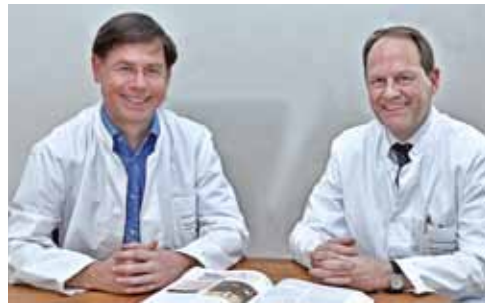
Zeitschrift des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München



Erkrankungen der Leber

In der heutigen Welt können wir es uns nicht leisten, in der Isolation zu leben. Darum sollte man drei Sprachen haben: eine regionale, eine nationale und eine Internationale.

Indira Priyadarshini Gandhi
Indische Politikerin (1917 - 1984)



Liebe Leser,

rechtzeitig vor dem Weihnachtsfest sollen Sie die diesjährige Winter-Ausgabe des „Hauner Journals“ erhalten. Viel ist in den vergangenen Monaten passiert. Vor allem auch im personellen Bereich wurde durch einige Pensionierungen ein Generationswechsel eingeläutet. Den langjährigen Mitarbeitern, die uns nun verlassen haben, danken wir an dieser Stelle auch noch einmal von ganzem Herzen für ihren Einsatz für unsere oft schwer kranken kleinen Patienten und das Dr. von Haunersche Kinderspital. Wir sind froh, dass auch mit ihrer Hilfe rechtzeitig vorgesorgt werden konnte, so dass in allen betroffenen Bereichen der Kindermedizin diese auch weiterhin mit derselben Expertise und Kenntnis betrieben werden können. So hat ein Generationswechsel auch seine durchaus positiven Seiten.

Leider hat sich auch in dem nun zu Ende gehenden Jahr 2016 der ökonomische Druck auf die Kindermedizin in unserer Klinik weiter verstärkt, was zu erneuten Einsparungen geführt hat. So wird es immer schwieriger, noch alle Patienten zu behandeln, die zu uns kommen wollen. Trotzdem ist es bisher gelungen, die hohe Qualität der von uns ausgeübten Medizin zu erhalten. Hierfür möchten wir allen Mitarbeitern in unserem Kinderspital von ganzem Herzen danken!

Auch außerhalb unseres Spitals haben die vergangenen Monate weitere Veränderungen gebracht und manches für uns bisher Selbstverständliche in unserer Gesellschaftsordnung und in unserer näheren und fernen Umgebung erscheint neuerdings zunehmend brüchig und ins Wanken zu geraten. Hier gilt es, unsere klaren ethischen Grundwerte der Mitmenschlichkeit und der Achtung aller unserer Mitbürger zu bewahren und bei Bedarf auch aktiv zu verteidigen. Die vor uns liegende Advents- und Weihnachtszeit mag dazu dienen, sich dessen wieder stärker bewusst zu werden und die Botschaft für ein Miteinander in Frieden in sich aufzunehmen und weiterzutragen. So wünschen wir Ihnen allen ein schönes und gesegnetes Weihnachtsfest!

Mit freundlichen Grüßen

A blue ink signature, appearing to be 'C. Klein', written in a cursive style.

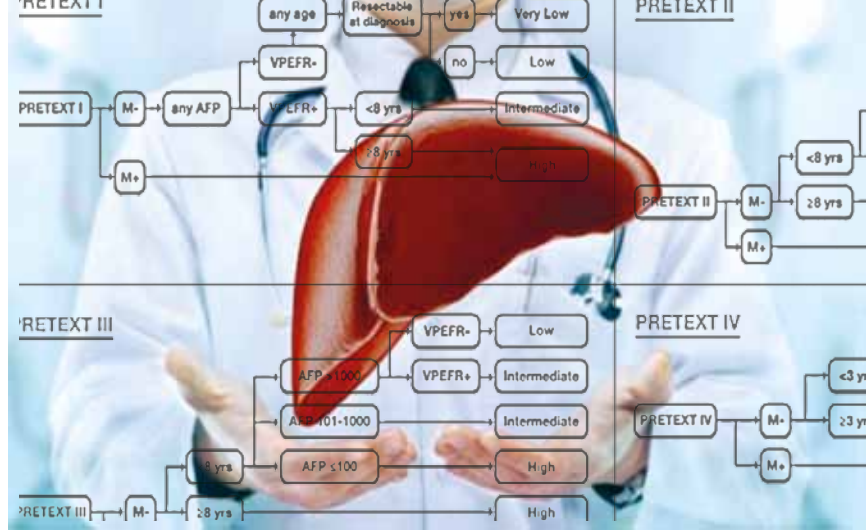
Prof. Dr. Christoph Klein

A blue ink signature, appearing to be 'D. von Schweinitz', written in a cursive style.

Prof. Dr. D. von Schweinitz

In diesem Heft

Bildcomposing: vovii/nach einer Vorlage von Doc Check



IM FOKUS Lebertransplantation

ZUR SACHE

03 .. Generationswechsel ..

SPEKTRUM

- 07 Weihnachtsfeier**
Tom & Dudel's Klapptheater
- 08 Das neue Kinderpalliativzentrum am Standort Großhadern**
- 12 Comprehensive Developmental Care**

FORSCHUNG

- 14 Hepatoplastom**
- 18 Die „Toddler's Milk Intervention Study – ToMI-Studie“**

IM FOKUS

- 20 Lebertumoren des Kindesalters – weltweite Zusammenarbeit zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten**
- 26 Lebertransplantation bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen**

- 32 Akutes Leberversagen und Lebertransplantation**
- 36 Stumpfes Bauchtrauma im Kindesalter – Verletzungen der Leber und anderer innerer Organe**
- 39 Spezialsprechstunden und Stationen**

VARIA

*Christbaumspende (42),
Personalia (42),
FEIERABENDKÜNSTLER (44),
Prof. Dr. med. Hans-Georg Dietz
emeritiert (45),
Vom Zuhörer zum Sänger (46),
Fahrt nach Gut Immling (47),
YEHUDI MENUHIN LIVE MUSIC NOW (48),
Roche-Mitarbeitende spenden (49),
Angelos Kirianes –
ein liebevollener Förderer (49),
"Community Days" (49),
Sixt-Kinderwiesn (50),
Kinderkrebshilfe Bayern (50),
Schon gewusst? (50),
Hauner Verein (51)*

IMPRESSUM

Verantwortlich für Herausgabe und Inhalt:
Prof. Dr. Rainer Grantzow
Prof. Dr. Christoph Klein
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz

Redaktion:
Prof. Dr. Rainer Grantzow,
Prof. Dr. Christoph Klein
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz
PD Dr. Florian Hoffmann
Dr. von Haunersches Kinderspital der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstraße 4, 80337 München
Tel. (0 89) 44005 - 28 11

Anzeigen:
Verlag Volker Witthoff
Hauptstraße 54, 24405 Mohrkirch
Tel. 04646 99098-77, Fax -79
E-Mail: info@haunerjournal.de

Art-Direktion und Herstellung:
Verlag Volker Witthoff

Vertrieb und Abonnentenbetreuung:
Verlag Volker Witthoff
Hauptstraße 54, 24405 Mohrkirch
Tel. 04646 99098-77, Fax -79
Das Hauner-Journal erscheint 2 Mal im Jahr.

Einzelpreis: 4,- Euro zzgl. Versandkosten
Abonnements können jederzeit zum
Jahresende gekündigt werden.

Haftung:
Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig
erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren,
Herausgeber, Redaktion und Verlag für die
Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und
Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler
keine Haftung.

Bilddokumentation:
Redaktion

Klinikarchiv:
Michael Woelke

Titelbild:
Idee: R. Grantzow

Alle im Hauner-Journal vertretenen
Auffassungen und Meinungen können
nicht als offizielle Stellungnahme des Dr.
von Haunerschen Kinderspitals interpretiert
werden.

<http://www.haunerjournal.de>

Basiswissen über Hämophilie in vielen Sprachen

Service von Bayer für fremdsprachige Patienten

Informationsblätter über Hämophilie vermitteln solides Basiswissen und stehen in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Tschechisch, Türkisch und Deutsch zur Verfügung.



Sprachbarrieren erschweren die Kommunikation zwischen Ärzten und Patienten. Eine Mappe mit Informationsblättern in mehreren Sprachen soll Ärzte dabei unterstützen, fremdsprachige Patienten über Hämophilie zu informieren.

Jede Mappe beinhaltet jeweils Informationsblätter in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Türkisch und Deutsch. Zusätzlich ist auf www.faktorviii.de eine tschechische Version verfügbar.

*Quelle:
Bayer Vital GmbH*

Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Hämophilie haben ein hohes Bedürfnis nach Aufklärung und Information. Sprachbarrieren können die Kommunikation zwischen Arzt und Patient jedoch erschweren und zu Verunsicherung und Unzufriedenheit auf beiden Seiten führen. Eine Informationsmappe von Bayer in mehreren Sprachen soll daher die Ärzte des Dr. von Haunerschen Kinderspitals unterstützen, fremdsprachige Patienten und deren Familien, die nicht von Übersetzungshelfern begleitet werden, über Hämophilie aufzuklären. Informationsblätter in sechs Fremdsprachen fassen die wesentlichen Fakten zur Hämophilie sowie deren Behandlungsmöglichkeiten zusammen und schaffen ein solides Basiswissen über die Erkrankung. Das gibt Eltern, bei deren Kind eine Hämophilie diagnostiziert wurde, die Möglichkeit, sich zu Hause in Ruhe mit der Erkrankung zu beschäftigen und auf das nächste Arztgespräch vorzubereiten. Die Mappe beinhaltet Informationsblätter in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Türkisch und Deutsch und wird kostenlos an Hämophiliezentren ausgegeben. Darüber hinaus können die Ärzte im Bedarfsfall auch eine tschechische Version online abrufen.

Über Hämophilie A

Hämophilie A, umgangssprachlich auch „Bluterkrankheit“ genannt, ist eine genetische Erkrankung. Durch einen Man-

gel oder einen Defekt des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) ist die Blutgerinnung gestört. Bei den Betroffenen kommt es daher immer wieder zu Blutungen in Muskeln, Gelenken oder anderen Geweben, die zu Langzeitschäden führen können. Äußere Verletzungen, auch wenn sie trivial sind, können schwerwiegende Folgen haben, da das Blut langsamer gerinnt als bei Gesunden. Das Gen für FVIII liegt auf dem X-Chromosom.

Daher leiden in erster Linie Jungen und Männer an Hämophilie A. Frauen sind Überträgerinnen – sogenannte Konduktorinnen – der Krankheit und können sie an ihre Söhne weitergeben. Selbst leiden Frauen selten an den Symptomen der Hämophilie.

Neben Hämophilie A gibt es noch die Hämophilie B, bei der der Blutgerinnungsfaktor IX betroffen ist. Hämophilie A ist die häufigere Form der Erkrankung. In Deutschland leben rund 10.000 Menschen mit Hämophilie.

Hämophilie ist bis heute nicht heilbar. Die frühzeitige Prophylaxe von Blutungen bei Kindern ist der Therapiestandard in Deutschland. Je früher ein Hämophilie-Patient Faktor-VIII vorbeugend erhält, desto seltener sind Gelenkblutungen, wodurch die Lebensqualität jedes einzelnen Patienten steigt. Hämophilie ist so gut behandel- und beherrschbar, dass die Betroffenen ein nahezu normales Leben führen können. ■

Einladung zur Weihnachtsfeier



Anschließend Adventstee



Das neue Kinderpalliativzentrum am Standort Großhadern

ein Zuhause für die Palliativversorgung von Kindern und Jugendlichen und für Lehre und Forschung in der Kinderpalliativmedizin.

Am 24. Juni 2016 wurde das Kinderpalliativzentrum am Klinikum der Universität München (KPM) feierlich eingeweiht. Die große Unterstützung, die dieses Projekt im Laufe seiner Entwicklung erfahren hat, wurde in der überwältigenden Zahl von mehr als 550 Gästen deutlich. Viele Vertreter der Spender, der Politik, der Kirchen und gesellschaftlichen Institutionen, der Wissenschaft, des Klinikums, insbesondere auch zahlreiche Eltern, teilweise auch mit ihren Kindern, feierten gemeinsam in einer bewegend, aber auch frohen und sehr schönen Atmosphäre.



Der Ärztliche Direktor des Klinikums Herr **Prof. Dr. Jauch** und der Vorsitzende des Fördervereins Kinderpalliativzentrum München e.V. **Herr Barth** moderierten gemeinsam die Veranstaltung und dankten den vielen Spendern, den Bauverantwortlichen und allen Beteiligten im Klinikum.

Der ganz besondere Dank für ihre Unterstützung galt der Schirmherrin **Frau Karin Seehofer** und dem Kuratoriumsvorsitzenden **Herrn Alois Glück**, die das Projekt seit seinen Anfängen mit ihrem Rat und ihrem persönlichen Einsatz begleitet haben.

Viele große und kleine Spenden haben den Bau des Kinderpalliativzentrums erst möglich gemacht. Besonders gewürdigt wurden hier die entscheidenden Beiträge der Deutschen Krebshilfe, der Sternstunden und der Bayerischen Landesstiftung, aber auch einiger Unternehmen, Institutionen und von Privatpersonen.

Mehrere Eltern waren aktiv an der Gestaltung der Feier beteiligt. Die Autorin und Schauspielerin Belle Schupp eröffnete die Feier mit einer bewegenden Lesung aus ihrem Buch über die Geschichte ihrer verstorbenen Tochter Pauline. Musikalisch umrahmt wurde die Veranstaltung durch die Solo-Flötistin im Symphonieorchester des Bayerischen Rundfunks, Natalie Schwaabe, die dem Team des Kinderpalliativzentrums ebenfalls persönlich verbunden ist. Die Perspektive der Eltern wurde in einem kurzen Podiumsgespräch deutlich, in dem Herr von Oefele und Frau Wittlich in berührender Weise von ihren persönlichen Erfahrungen mit der Erkrankung und dem Sterben ihrer Kinder berichteten.

Bayerns **Wissenschaftsminister Dr. Ludwig Spaenle** würdigte stellvertretend für den kurzfristig verhinderten Bayerischen Ministerpräsidenten in seiner Festrede das Kinderpalliativzentrum als bundesweit erste Einrichtung ihrer Art an einem Universitätsklinikum, durch die ein ganz besonderer Raum fürsorgender Menschlichkeit in München entstanden sei. Die Rahmenbedingungen der palliativen Betreuung schwerstkranker Kinder und ihrer Familien am Universitätsklinikum werden sich durch das Kinderpalliativzentrum gerade in besonders kritischen Situationen künftig noch weiter verbessern.

Darüber hinaus betonte der Wissenschaftsminister die Bedeutung gerade auch der Palliativmedizin als eine wichtige wissenschaftliche Disziplin. Die LMU und das Klinikum sind Vorreiter und haben schon früh ideale Bedingungen für Forschung und Lehre auf diesem Gebiet sowie für eine fächerübergreifende Zusammenarbeit geschaffen. Das Kinderpalliativzentrum ist ein weiterer Meilenstein in dieser Entwicklung. Von ihm werden wichtige Impulse sowohl in der patientennahen Forschung als in der Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten ausgehen.

Das Kinderpalliativzentrum am Campus Großhadern wurde in einer Bauzeit von 18 Monaten errichtet. Die Finanzierung von 7,5 Millionen Euro wurde ermöglicht durch 5,5 Millionen Euro Spenden, die der eigens für das Projekt gegründete Förderverein Kinderpalliativzentrum München e.V. innerhalb von neun Monaten sammeln konnte, sowie zwei Millionen Euro Beteiligung des Klinikums. Die gesamte Baumaßnahme, einschließlich weiterer Räume für das Klinikum, ergibt ein Kostenvolumen von 9,05 Millionen Euro.

Das Klinikum der Universität München bündelt damit auf 1.166 Quadratmetern die langjährige Erfahrung der Koordinationsstelle Kinderpalliativmedizin. Diese ist aus dem Projekt HOME entstanden, das Frau Prof. Führer 2003 gemeinsam mit dem damaligen Lehrstuhlinhaber für Palliativmedizin der LMU, Prof. Dr. Gian Domenico Borasio, initiiert hatte. Seitdem wurden über 500 unheilbar erkrankte Kinder und Jugendliche durch das Team der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung (SAPPV) zuhause betreut. In akuten Krisensituationen fehlte aber die Möglichkeit, die Kinder auf eine spezialisierte Kinderpalliativstation aufzunehmen. Diese Versorgungslücke konnte nun durch die Kinderpalliativstation im 1. OG des KPM geschlossen werden.

Mit der Kinderpalliativstation ist ein Zuhause auf Zeit für unheilbar kranke Kinder und ihre Familien entstanden, das in Krisensituationen die Sicherheit bestmöglicher palliativmedizinischer Betreuung mit den Möglichkeiten eines modernen Universitätsklinikums und eine ruhige, familiengerechte Umgebung miteinander verbindet. Die besonderen Bedürfnisse der betroffenen Kinder und ihrer Familien betonte auch **Melanie Huml**, Bayerische Staatsministerin für Gesundheit und Pflege: *„Die Betroffenen brauchen eine besonders einfühlsame Unterstützung, die über die rein medizinische Versorgung hinausgeht.“* Diesem Bedarf versucht das Team der Kinderpalliativstation gerecht zu werden, indem die Kinder und ihre Familien hier

die bestmögliche Therapie und Pflege sowie umfassende psychosoziale und spirituelle Unterstützung erhalten. Die ersten Patienten konnten nach zwei gemeinsamen Schulungswochen aller Mitarbeiter Mitte April auf die Kinderpalliativstation aufgenommen werden.

Auch baulich wurde der Wunsch nach einem möglichst freundlichen „Zuhause auf Zeit“ umgesetzt. Große Fenster und Kuppeln lassen viel Tageslicht ins Innere. In Kombination mit hellen Farben entsteht so ein freundliches Umfeld, das sich bewusst so weit wie möglich von einer Krankenhausatmosphäre entfernt. Auf der Station im ersten Stock befinden sich acht Einzelzimmer, in denen die kranken Kinder und Jugendlichen betreut werden und beide Eltern mit übernachten können. Jedes Zimmer hat Zugang zu einem Balkon, auf den auch das Krankenbett geschoben werden kann. Kurze Wege für das Pflegepersonal entstehen durch den zentral zwischen den Zimmern liegenden Stützpunkt, ein modernes Überwachungssystem leitet die Alarmer über Mobilgeräte direkt an die Pflegenden und die Ärzte weiter und erlaubt so eine ruhige Atmosphäre.

Ziel der Palliativversorgung ist es weiterhin, die betroffenen Kinder so lange wie möglich in ihrem gewohnten Umfeld zu betreuen. Kommt eine Familie in einer Krise auf die Station, können alle in der jeweiligen Situation sinnvollen Möglichkeiten der modernen Palliativmedizin bis hin zu invasiven Verfahren z.B. in der Schmerztherapie eingesetzt werden, um die Situation so zu stabilisieren, dass das Kind möglichst schnell wieder nach Hause entlassen und dort durch ein SAPPV-Team – inzwischen gibt es eine fast flächendeckende Versorgung durch insgesamt fünf SAPPV-Teams in Bayern – weiterbetreut werden kann.

Die Konzeption des Gebäudes folgt der Leitidee der Palliativversorgung, Familien vollständig in die Betreuung zu integrieren, um dem Bedürfnis nach Nähe und Geborgenheit des erkrankten Kindes wie auch der Eltern und Geschwister gerecht zu werden und die Familien nicht trennen zu müssen. Gleichzeitig sollen die Eltern von der oft kräftezehrenden Pflege entlastet werden und sich so körperlich wie psychisch stabilisieren können. Werden längere Aufenthalte auf der Station z.B. wegen komplexer neurologischer Symptome, stärkster Schmerzen oder schwer behandelbarer Atemnot notwendig, stehen im Erdgeschoss zwei Elternappartements zur Verfügung, in die sich die Eltern zurückziehen können. Geschwister sind jederzeit willkommen und können im Appartement mitübernachten. Auch weitere Angehörige und Freunde sowie das Lieblingshaustier sind als Besucher herzlich willkommen.

Zusätzlich steht allen Familien gemeinsam ein großzügiger Ruhe- und Begegnungsraum zur Verfügung, in dem gekocht und gespielt oder auch einmal ein Geburtstag gefeiert werden kann. Eine umfassende Beratung und Begleitung durch die Sozialarbeiterin, die Psychologin und die Seelsorgerinnen der Station wird allen Eltern angeboten.

Der Vorsitzende des Fördervereins ebenso wie der Ärztliche Direktor hoben in der Pressekonferenz und in der Einweihungsfeier die Notwendigkeit hervor, weiterhin mit Spenden zum Erfolg dieses Zentrums beizutragen, damit über die von den Kassen finanzierte



Basisversorgung hinaus das Zentrum seinen Zweck erfüllen kann, eine optimale medizinische, pflegerische und menschliche Gesamtbetreuung für diese besonders vulnerable Patientengruppe aufzubauen. Auf der Website des Fördervereins (www.kinderpalliativzentrum-muenchen.de) steht ein Video mit einem kleinen Rundflug und einer Führung durch das Zentrum zur Verfügung, das auch im Rahmen der Einweihungsfeier gezeigt wurde, da wegen des bereits laufenden Betriebs keine Führungen über die Kinderpalliativstation möglich waren. Interessierte Kollegen aus allen Bereichen und Berufsgruppen der Kinderklinik sind darüber hinaus herzlich eingeladen, nach Voranmeldung die Station und das Team persönlich kennenzulernen.

Am Klinikum der Universität wurde bereits 1999 die erste Interdisziplinäre Palliativmedizinische Einrichtung etabliert, die 2013 zur Klinik für Palliativmedizin ausgebaut wurde. Mit dem Kinderpalliativzentrum erweitert LMU-Klinikum diesen Kompetenzbereich, wie der **Ärztliche Direktor, Prof. Dr. Karl-Walter Jauch**, betonte: „Wir wünschen dem Zentrum, dass es seine Aufgaben in Krankenversorgung, Lehre und Forschung in einem extrem anspruchsvollen Gebiet erfolgreich und zum Wohle der Patienten und ihrer Familien erfüllen kann. Wir erhoffen uns von dem neuen Zentrum auch Impulse, die über die Kinderpalliativmedizin hinausgehen. Diese Impulse sollen uns helfen, die auch und gerade in der Spitzenmedizin notwendige Synthese von menschlicher Empathie und wissenschaftlicher Evidenz in unserem Klinikum immer besser zu realisieren.“

Als erster Schritt zur Verwirklichung dieses Auftrags fand am Samstag, den 25. Juni anlässlich der

Eröffnung des Kinderpalliativzentrums das wissenschaftliche Symposium zum Thema „Empathie und Evidenz“ im Hörsaaltrakt am Standort GH unter hochangesehener internationaler Beteiligung statt. Unter der fachkundigen Moderation des Direktors des Dr. von Haunerschen Kinderspitals Prof. Dr. Christoph Klein und der Direktorin der Klinik für Palliativmedizin, Prof. Dr. Claudia Bausewein sprachen neben dem aus Irland angereisten Präsidenten der European Association for Palliative Care (EAPC) Prof. Philip Larkin, UCD School of Nursing and Midwifery, Dublin, weitere renommierte Wissenschaftler wie Prof. Joanne Wolfe, Director, Pediatric Palliative Care, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Prof. Dr. Ulrika Kreicbergs, Karolinska Institut, Stockholm und Prof. Dr. med. Stefan J. Friedrichsdorf, Director, Department of Palliative Care, Children's Hospitals of Minnesota, sowie der frühere Lehrstuhlinhaber für Palliativmedizin Prof. Dr. med. Gian Domenico Borasio, Lehrstuhl für Palliativmedizin, Universität Lausanne.

Die über 200 Teilnehmer aus den verschiedensten Berufsgruppen nutzen neben den spannenden und hochaktuellen Vorträgen auch die Möglichkeit des intensiven Austausches mit den erfahrenen Referenten in den Workshops. Begleitet wurden beide durch die Ausstellung „UnSichtbar“, die aus dem Geschwisterprojekt der Kinderpalliativmedizin entstanden ist, das durch die Künstlerin Nanni Schiffel-Deiler initiiert und durchgeführt wird, die Geschwistern durch die Fotografie die Möglichkeit gibt, in ihrem Leben mit ihrem kranken Bruder oder ihrer kranken Schwester „sichtbar“ zu werden. ■



Entwicklungsbegleitung für Früh- und Risikoneugeborene im Zentrum für Comprehensive Developmental Care (CDeC^{LMU}) im iSPZ Hauner

Früh- und Risikoneugeborene benötigen nach ihrem herausfordernden Start ins Leben eine besonders sorgsame **Begleitung**. Da viele Ereignisse in der Zeit vor und nach der Geburt die weitere Entwicklung der Kinder beeinflussen können, müssen gerade die **Entwicklungsschritte** der ersten Lebensmonate und -jahre aufmerksam begleitet werden. Hierbei gilt unser ganzheitlicher Blick

- dem **Wachstum** und der **Ernährung** des Kindes,
- der Reifung der **Atemfunktion** und der **Lunge** und
- der **motorischen, kognitiven und emotionalen Entwicklung**.

Die Betreuung der Früh- und Risikoneugeborenen im Zentrum für CDeC^{LMU} im iSPZ Hauner hat die integrierte Betreuung all dieser Aspekte in enger und individuell abgestimmter Zusammenarbeit mit allen weiteren Fachdisziplinen zum Ziel.

Regelmäßige Vorstellungstermine sind im korrigierten Alter von 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten vorgesehen und werden in Abhängigkeit von dem Entwicklungsstand und in Abstimmung mit dem niedergelassenen Kinder- und Jugendarzt angepasst.

Unsere Ziele sind die

- Frühzeitige Erkennung von Entwicklungsstörungen durch entwicklungsbegleitende Kontrollen
- Einleitung von notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen
- Entwicklung und Anpassung eines individuellen Förderkonzeptes
- Stärkung der elterlichen Kompetenz durch Beratung und Anleitung zur Entwicklungsförderung
- Förderung der Eltern–Kind–Bindung
- Vernetzung mit den kinderärztlichen Praxen, den sozialmedizinischen Nachsorgeeinrichtungen (HaNa, Harl.e.kin), den ambulanten Therapeuten, den Frühförderstellen und den Kindertageseinrichtungen



Wir betreuen

- Sehr kleine frühgeborene Kinder (Geburt vor der 32. SSW und/oder einem Geburtsgewicht unter 1500g)
- Neugeborene mit Risiken nach Geburtskomplikationen wie z.B. Asphyxie
- Früh- und Neugeborene mit einer chronischen Lungenerkrankung (Bronchopulmonale Dysplasie, Z.n. Zwerchfellhernie)
- Früh- und Neugeborene mit Ernährungs- und Fütterschwierigkeiten
- Neugeborene mit Heimmonitor-Versorgung
- Neugeborene mit angeborenen Fehlbildungen
- Neugeborene mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer syndromalen Erkrankung

Unsere Leistungen sind

- entwicklungsbegleitende Kontrollen zur Früherkennung von Entwicklungsstörungen im Team (ärztlich, psychologisch, ergo- und physiotherapeutisch, logopädisch)
- standardisierte Entwicklungstests, z.B. im korrigierten Alter von 24 Monaten (Bayley Scales of Infant Development)
- neuropsychologische Leistungsdiagnostik im Vorschulalter
- weiterführende (neuro-)pädiatrische apparative Diagnostik wie z.B. EEG, Sonographie des Schädels, Heimmonitor
- Einleitung gezielter laborchemischer Diagnostik
- Beratung in pädagogischen und sozialrechtlichen Fragen
- Elternfortbildungen und Elterngruppen

Das Fachteam des CDeC^{LMU} besteht aus festen Ansprechpartnern mit der Kompetenz der Universitätsmedizin, die das früh- oder reifgeborene Kind mit seinen Besonderheiten bereits in der Klinik kennenlernen.

Entwicklungsneurologen und Neonatologen, Psychologen/Psychotherapeuten, Physiotherapeuten, Sprachtherapeuten, Logopäden und Ergotherapeuten erarbeiten in enger Zusammenarbeit mit den betreuenden Kinder- und Jugendärzten und dem Dr. von Haunerschen Kinderspital einen individuellen Weg für die bestmögliche Betreuung und Förderung.

*PD Dr. Anne Hilgendorff, OÄ Dr. Heike Weigand, Dipl. Psych. Renate M. Giese & Team
Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczeny, Prof. Dr. Andreas Flemmer, Prof. Dr. Florian Heinen*



Neues aus dem Kubus:

Hepatoblastomforschung

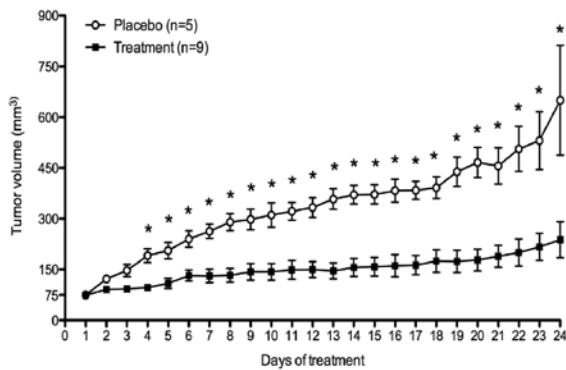
Das Hepatoblastom ist der häufigste kindliche Lebertumor. Die Prognose von Kindern mit Hepatoblastom ist immer dann äußerst ungünstig, wenn eine komplette chirurgische Resektion des Tumors nicht möglich ist. Im Falle des Hepatoblastoms zum Beispiel versterben die Kinder mit nicht-resezierbarem Tumor in über der Hälfte der Fälle trotz modernster Therapie schon nach kürzerer Zeit. Dies ist vor allem auch dadurch bedingt, dass diese Tumore eine ausgeprägte Resistenz gegenüber verschiedensten Chemotherapeutika entwickeln können.

Michael Berger

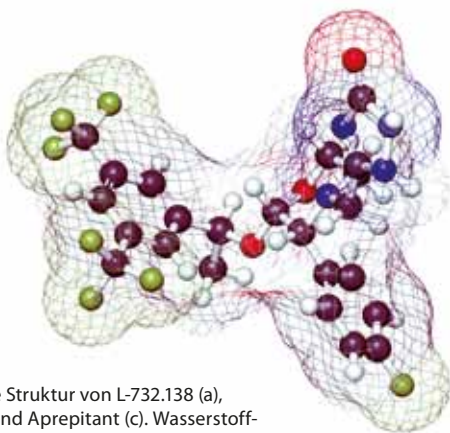
Selbst in den Fällen mit günstiger Prognose ist derzeit eine Chemotherapie entsprechend der tumor-spezifischen Standards üblich. Wie auch im Erwachsenenalter sind diese Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, welche schwere Nieren-, Lungen- und Herzschädigungen beinhalten und zu erheblichen Gesundheitsschädigungen und zum Leiden des Kindes führen. Für den Fall, dass Kinder von ihrem Krebsleiden geheilt werden können, kommt es hierdurch aufgrund der langen Überlebenszeit von Kindern nach Chemotherapie zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität zum einen und einer gewichtigen volkswirtschaftlichen Belastung zum anderen (zum Beispiel

Nieren-Ersatzverfahren bei Chemotherapie-bedingter Nierenschädigung über einen langen Zeitraum). Entsprechend ist die Neuentwicklung von alternativen Therapiestrategien gegen solide Tumore im Kindesalter von gesundheitlich-medizinischem sowie auch volkswirtschaftlichem Interesse. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass derzeit neue Strategien der adjuvanten Therapie von Hepatoblastomen und anderen soliden Tumoren im Kindesalter erforscht werden.

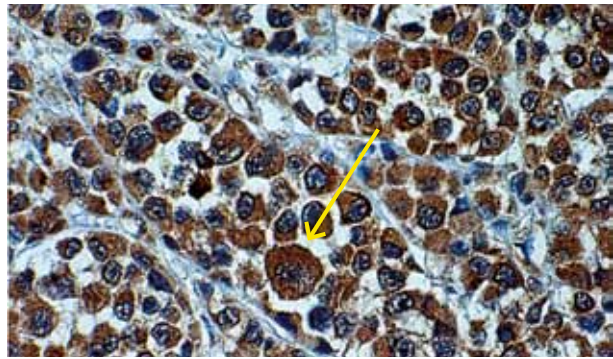
In unserem Forschungslabor präsentieren wir erstmals einen völlig neuartigen Ansatz für eine Antitumorstrategie gegen solide kindliche Tumore. Wir zeigen, dass eine gezielte Therapie gegen den NK-1 Rezeptor mit nicht-peptiner-



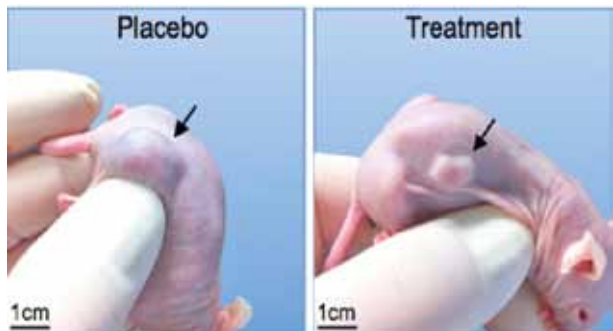
Größenwachstum unter Therapie mit Aprepitant und Placebo.



Die chemische Struktur von L-732.138 (a), L-733.060 (b) und Aprepitant (c). Wasserstoff-Elemente werden in weiß, Kohlenstoff in grau, Stickstoff in blau, Sauerstoff in rot und Fluor in den gelben Farben symbolisiert.



Immunhistochemische Färbung des NK-1-Rezeptor in einem primären invasiven malignen Melanom. Eine hohe Expression von NK-1-Rezeptor (Pfeil) wurde in das Zytoplasma der Tumorzellen beobachtet. Die Zellkerne wurden mit Hämatoxylin gegengefärbt (x 40).



Beispiele für Tumore in der Maus, Placebo versus Therapie.

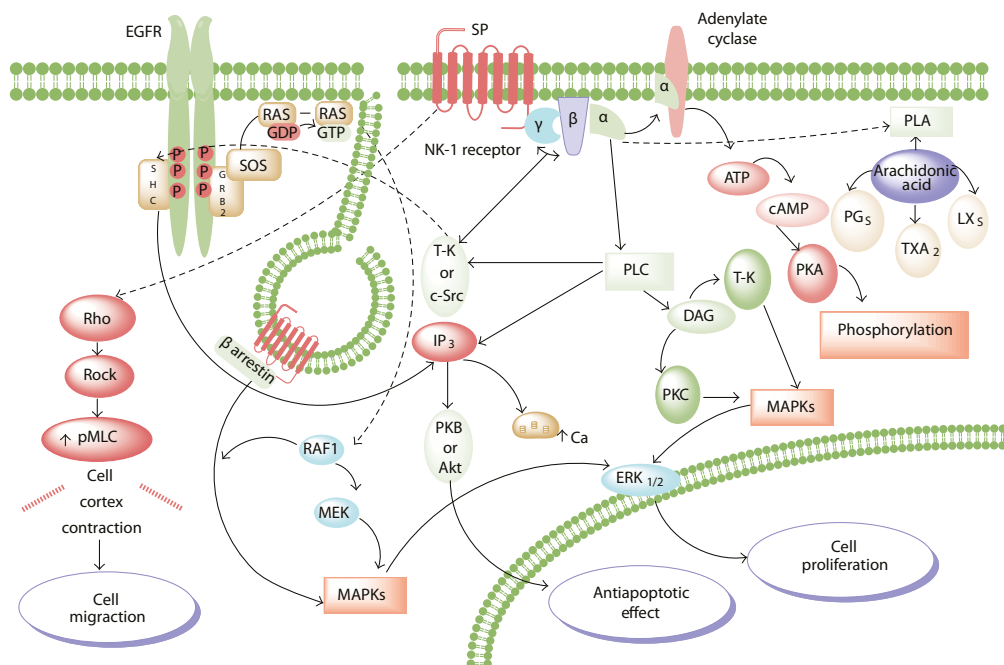
gen small molecules zu einer Inhibierung des Tumorwachstums von Hepatoblastomen, Osteosarkomen und anderen kindlichen Tumoren führt. Entsprechend sind alle solche Tumore, die das SP/NK-1 Rezeptorsystem überexprimieren, theoretisch einer gezielten Therapie des NK-1 Rezeptors mit diesem Ansatz zugänglich. Dieses beinhaltet vor allem alle embryonalen soliden kindlichen Tumore wie das Neuroblastom, das Hepatoblastom, das Rhabdomyosarkom, das Nephroblastom aber auch das infantile sowie das adulte hepatozelluläre Karzinom und andere adulte Tumore. Unsere Erkenntnisse eröffnen damit völlig neuartige Ansätze für Therapiestrategien von Kindern mit soliden Tumoren.

Der Stellenwert des SP/NK1R Systems bei der Entstehung und Progression von Hepatoblastomen war bisher völlig unbekannt. Unsere Untersuchungen zeigen erstmals, dass der NK1R im Hepatoblastom exprimiert wird und dass eine dosisabhängige Wachstumshemmung und Apoptose in entsprechenden Zelllinien mit verschiedenen NK1R Antagonisten induziert werden kann. Humane Fibroblasten zeigen dagegen nur geringe NK1R Expression und waren signifikant resistenter gegen ein NK1R-Targeting. Dies zeigt eindeutig, dass eine Therapie mit NK1R Antagonisten kein generalisiert

toxischer Effekt ist und lässt hoffen, dass über NK1R Antagonisten ggf. eine gewisse Selektivität für malignes Gewebe zu erreichen ist.

In einem weiteren Schritt etablierten wir ein ektoptes Hepatoblastom-Mausmodell mittels Xenotransplantation von menschlichen Hepatoblastomzellen. Anschließend erfolgte die orale Behandlung mit Aprepitant für 24 Tage. Es resultierte eine markante Reduktion des Tumorwachstums, welche an einem reduziertem Volumen und Gewicht des Tumors abzulesen war. Zusätzlich kam es zur Absenkung des tumorspezifischen Alpha-Fetoprotein (AFP)-Serumspiegels und einer verringerten Anzahl von Ki-67-positiven Zellen in der Immunhistochemie. Letzteres lässt auf eine Inhibierung der Proliferation schließen. Darüber hinaus verdeutlichten Untersuchungen aus menschlichen Biopsien mittels Immunhistochemie, dass NK1R auch in Echtpreparaten von menschlichen Hepatoblastomen exprimiert wird. Dies trifft für fetale Komponenten genauso zu wie für embryonale Bereiche des Tumors. Eine vorherige Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf die NK1R Expression.

Nachdem wir in vorangegangenen Arbeiten eindeutig gezeigt hatten, dass der NK1R ein attraktives Tumortarget im



Die nachgeschalteten Signalwege des NK-1-Rezeptor. Die Aktivierung dieses Rezeptors durch SP führt zu Zellproliferation, anti-apoptotische Wirkung, und die Zellmigration (siehe detaillierte Beschreibung in Text).

Hepatoblastom darstellt, untersuchten wir in einer weiteren Studie eine mögliche Assoziation zwischen der Expression des NK1R und dem klinischen Stadium, dem mittleren Überleben sowie der Biologie des Tumors. Hierzu war vor dieser Arbeit nichts bekannt. Wir isolierten zunächst mRNA von 47 Kindern mit Hepatoblastom und führten eine Expressionsanalyse durch, in der wir sowohl die volle als auch die gespligte Variante (truncated, tr-) des NK1R untersuchten. Wir korrelierten diese Ergebnisse mit Daten von 9 tumorfreien Kontrollen sowie mit dem Vorhandensein von Metastasen, PRETEXT, vaskulärer Invasion, Histologie, Alter bei Erstkrankung, Multifokalität, CTNNB1-Mutation, Geschlecht, und Gesamtüberleben.

Darüber hinaus analysierten wir unsere Daten in Korrelation mit einer kürzlich beschriebenen 16-Gen-Signatur, von welcher bekannt ist, dass sie mit einer schlechten Prognose im Hepatoblastom einhergeht. Wir fanden, dass verglichen mit dem tumorfreien Gewebe die Expression des tr-NK1R signifikant gegenüber der vollen Variante erhöht exprimiert wird. Eine geringe Expression der vollen NK1R-Variante korrelierte darüber hinaus mit der 16-Gen-Signatur. Es zeigte sich jedoch keinerlei Korrelation des tr-NK1R mit den genannten klinischen Parametern. Lediglich für das Gesamtüberleben zeigte sich ein klarer Trend, welcher aber nicht statistisch signifikant war. Unsere Daten lassen sich diesbezüglich daher so zusammen fassen, das tr-NK1R in HB gegenüber tumorfreiem Gewebe überexprimiert wird, und dass das Ausmaß dieser Überexpression nicht mit dem klinischen

Verhalten des Tumors korreliert. Vielmehr wird NK1R von allen klinischen Subgruppen des HB exprimiert und stellt möglicherweise gerade daher ein geeignetes Tumortarget im HB dar. Eine Therapie mit NK1R Antagonisten kann daher effektiv sein, unabhängig vom Tumorstadium oder der Tumorbilologie unterschiedlicher Subgruppen.

In unseren weiterführenden Arbeiten war es uns nun daran gelegen, die subzellulären Mechanismen zu charakterisieren, welche im Hepatoblastom nach einer Inhibierung des NK1R zum tragen kommen und den potenten Effekt von NK1R Antagonisten bedingen. Hierüber war vor dieser Arbeit nichts bekannt. Wir identifizierten eine Inhibierung sowohl des AKT als auch Wnt-Signalweges als die entscheidenden subzellulären Mechanismen nach Therapie mit Aprepitant in drei verschiedenen Hepatoblastomzelllinien (HepT1, HepG2 und HuH6). Sowohl AKT als auch der Wnt Signalweg sind essentielle biologische Komponenten der Hepatoblastomzelle.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten daher erstmals, dass ein Targeting des SP-NK1R-Komplexes in HB Zellen zu einer Inhibierung des Tumorwachstums führt. Einer der grundlegenden Mechanismen scheint hierbei die Inhibierung des Wnt-Signalweges zu sein. Diese Erkenntnisse können helfen, den Stellenwert des SP-NK1R-Komplexes sowie des Wnt-Signalweges bei der Entstehung des Hepatoblastoms besser zu verstehen und moderne Therapiestrategien gegen das Hepatoblastom und andere Wnt-aktivierte Tumor zu entwickeln.



Ernährung prägt!

Die „Toddler's Milk Intervention Study – ToMI-Studie

Eine Studie zur Verbesserung der langfristigen Gesundheit durch optimierte Kleinkindermilch

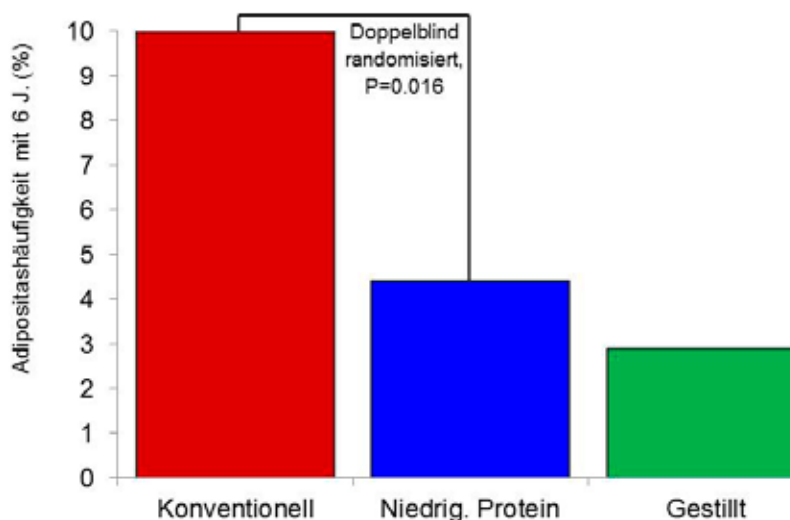
Es gibt zunehmend mehr Hinweise, dass die Ernährung im frühen Säuglings- und Kleinkindalter langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit im späteren Lebensalter hat („frühe metabolische Programmierung der lebenslangen Gesundheit“) [1]. Aus diesem Grund forscht die Abteilung für Stoffwechsel und Ernährungsmedizin unter der Leitung von Prof. B. Koletzko seit vielen Jahren an der frühkindlichen Prägung der späteren Gesundheit.

Christine Prell, für das ToMI-Studienteam

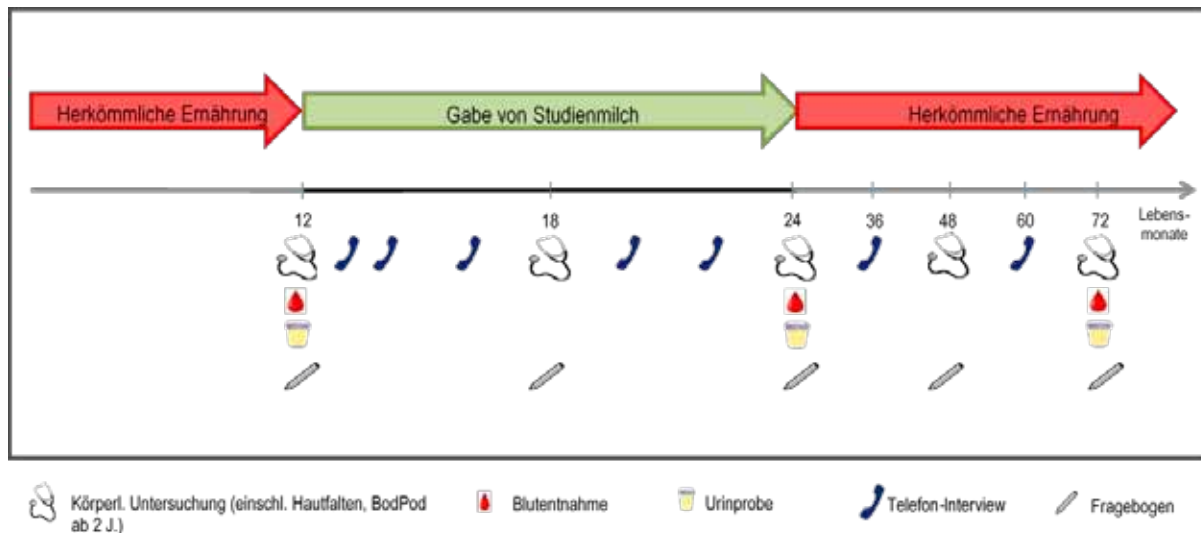
So konnte im Childhood Obesity Project („CHOP-Studie“) gezeigt werden, dass ein verringerter Eiweißgehalt der Säuglingsmilchnahrung in den ersten 12 Monaten zu einem geringeren Risiko führte, im Kleinkindes- und Schulalter eine Adipositas (Fettleibigkeit) zu entwickeln (s. Abb. unten). Dies

hat dazu geführt, dass die Anbieter industriell gefertigter Säuglingsmilchnahrung den Eiweißgehalt ihrer Produkte reduzierten.

Die Mitte Oktober 2016 begonnene ToMI-Studie beschäftigt sich nun mit dem Wachstum, der Entwicklung und



Im „Childhood Obesity Project“ betrug die Adipositas-Häufigkeit im Alter von 6 Jahren nach konventioneller Säuglingsmilchnahrung im ersten Lebensjahr 10%, nach eiweiß-reduzierter Flaschnahrung lediglich 4,4% und war damit ähnlich zu früher gestillten Kindern (2,9%) [2].



Ablauf der ToMI-Studie.

dem Stoffwechsel von Kleinkindern, die im zweiten Lebensjahr eine Milch mit verringertem Eiweißgehalt erhalten. Es soll untersucht werden, ob diese Kinder im späteren Verlauf ebenfalls ein geringeres Risiko für eine Adipositas aufweisen.

Um valide Studienergebnisse zu erhalten, ist die Anzahl der teilnehmenden Kinder entscheidend. Insgesamt werden 1618 Kleinkinder (davon 809 in München und 809 in Reus und Tarragona in Spanien) im Alter von 11,5 bis 13,5 Monaten gesucht, die zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Die Kinder sollten keine Zwillings- oder Mehrlingskinder sein, täglich ungefähr 300 ml Milch trinken und bereits komplett abgestillt sein.

Bei einer Teilnahme an der Studie bekommt das Kind das gesamte zweite Lebensjahr anstatt Kuh- oder Flaschenmilch entweder eine Kleinkindermilch mit normalem oder mit verringertem Eiweißgehalt. Die Studienmilch, die optimal dem Nährstoffbedarf von Kleinkindern angepasst ist und nach europäischen Richtlinien und industriellen Standards angefertigt wurde, soll im 2. Lebensjahr (12. bis 24. Lebensmonat) alle anderen Milchgetränke und -mahlzeiten ersetzen. Die

Teilnehmer bekommen die Studienmilch kostenlos zur Verfügung gestellt. Danach wird das Kind wieder ganz normal ernährt. Während der Studie sind 5 Besuche im Alter von 12, 18, 24, 48 und 72 Monaten im Studienzentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals geplant. Eine Übersicht über den Ablauf der Studie gibt das **Ablaufdiagramm oben**.

Bei jedem Besuch werden Gewicht, Körpergröße und Körperfettanteil gemessen, sowie weitere Daten anhand von Fragebögen erhoben. Außerdem wird Urin und Blut untersucht. Die Kleinkindermilch wird nach Hause geliefert und teilnehmende Familien erhalten eine Aufwandsentschädigung.

Haben wir Ihr Interesse geweckt?

Kennen Sie Familien, die ein Kleinkind im Alter von 11,5 bis 13,5 Monaten haben?

Möchten Sie weitere Informationen?

Dann wenden Sie sich bitte an das ToMI-Studienteam

089/4400-57427 oder

tomi.studie@med.uni-muenchen.de



Das Studienteam der ToMI-Studie:

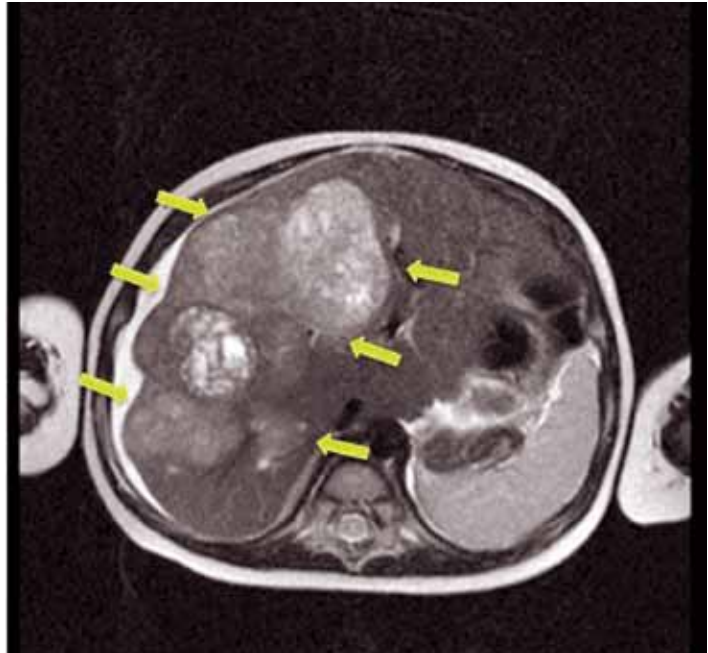
Von links: H. Demmelmair, B. Koletzko, V. Grote (hinten), C. Prell, S. Wehner, G. Haile, J. Germann (vorne).

Literatur:

1. Koletzko B, Brands B, Chourdakis M, Cramer S, Grote V, Hellmuth C, Kirchberg F, Prell C, Rzehak P, Uhl O, Weber M, The Power of Programming and the EarlyNutrition Project: Opportunities for Health Promotion by Nutrition during the First Thousand Days of Life and Beyond. *Ann Nutr Metab* 2014;64:187-196.
2. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5):1041-51.



1 Bild eines Hepatoblastoms intraoperativ kurz vor der Resektion.



2 MRT eines Hepatoblastoms. Der Tumor durchsetzt einen großen Teil der rechten Leber (Pfeile).

Lebertumoren des Kindesalters

Weltweite Zusammenarbeit zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten

Lebertumoren im Kindesalter sind mit 1 % aller Tumorerkrankungen extrem selten. Aus dieser Gruppe ist das Hepatoblastom (HB) der häufigste Tumor der Leber im Kindesalter (*Abb 1, Abb 2*). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Der relevante Tumormarker ist das Alpha-Fetoprotein (AFP), ein von der Leber gebildetes Eiweiß. Die Höhe des AFP-Spiegels bei Diagnosestellung ebenso wie der AFP-Verlauf sind wichtige prognostische Marker. Die Therapie des HB setzt sich zusammen aus präoperativer Chemotherapie mit Cisplatinhaltigen Therapeutika, möglichst kompletter Resektion oder sogar Lebertransplantation und postoperativer Chemotherapie. Diese kombinierte Therapie ermöglicht aktuell ein Gesamtüberleben von ca. 85%.

B. Häberle, K. Becker, D. v. Schweinitz, I. Schmid

HINTERGRUND

Für Kinder mit Lebertumoren ist zur Verbesserung der Therapie und damit auch der Prognose die überregionale und internationale Zusammenarbeit wesentlich. Die Studienleitung der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie) für kindliche Lebertumore wird bereits seit mehreren Jahren hier in

München von Prof. von Schweinitz, Direktor der kinderchirurgischen Klinik, vertreten. Die Studienleitung bietet bundesweit Beratung für kinderonkologische Zentren bei der Behandlung von Lebertumoren an, insbesondere bei HB und Hepatozellulären Karzinomen (HCC). Bis Ende 2008 führte die GPOH bundesweit eine Therapieoptimierungsstudie zum HB und HCC, die sog. HB99-Studie, durch. Seit dem 01.01.2011 wer-

den in einem Register für Lebertumore im Kindes- und Jugendalter (LTR) primäre gut- oder bösartige Lebertumore mit epidemiologischen und therapierelevanten Daten erfasst. (*s. Register für Lebertumore im Kindes- und Jugendalter weiter unten*).

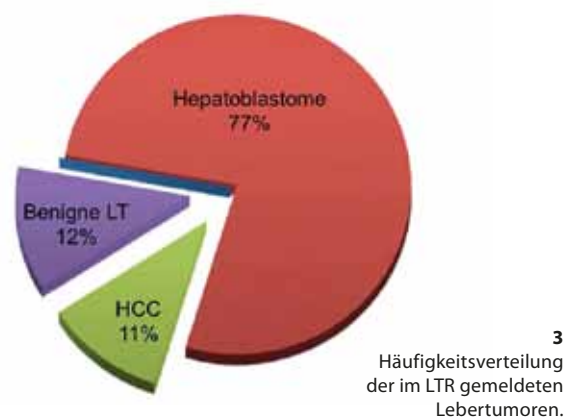
International gibt es im Wesentlichen vier Gruppen, die in den letzten Jahrzehnten klinische Studien zur Therapie des HB und kindlichen HCC durchgeführt haben: die GPOH, die COG (Childrens Oncology Group), die SIOPEL (Childhood Liver Tumours Strategy Group/International Society of Paediatric Oncology) und die JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor). Die internationale Zusammenarbeit dieser vier Gruppen führte zur Bildung einer internationalen Kollaboration, der CHIC Gruppe (Children's Hepatic Tumor International Collaboration). Das Ziel dieser Zusammenarbeit ist die Entwicklung eines internationalen, für alle Gruppen gültigen Stadien-Systems für die risikoadaptierte Therapie des HB (*s. Risiko stratifiziertes Stadiensystem S. 22*).

Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung können Verbesserungen der Therapie in Studien nur auf internationaler Basis durchgeführt werden. Geplant ist aktuell eine internationale Studie (PHITT: Paediatric Hepatic International Tumour Trial) zur Therapie des HB und HCC des Kindes- und Jugendalters. Diese Studie wird unter Mitwirkung der COG, SIOPEL, GPOH und JPLT mit Australien und einzelnen weiteren Zentren weltweit durchgeführt werden. In Europa konnte eine Teilfinanzierung durch ein europäisches Förderprogramm (Horizon 2020 – ChiLTERN) erzielt werden. (*s. Internationale Studie für kindliche Lebertumore S. 24*).

REGISTER FÜR LEBERTUMORE IM KINDES- UND JUGENDALTER (LTR) DER GPOH



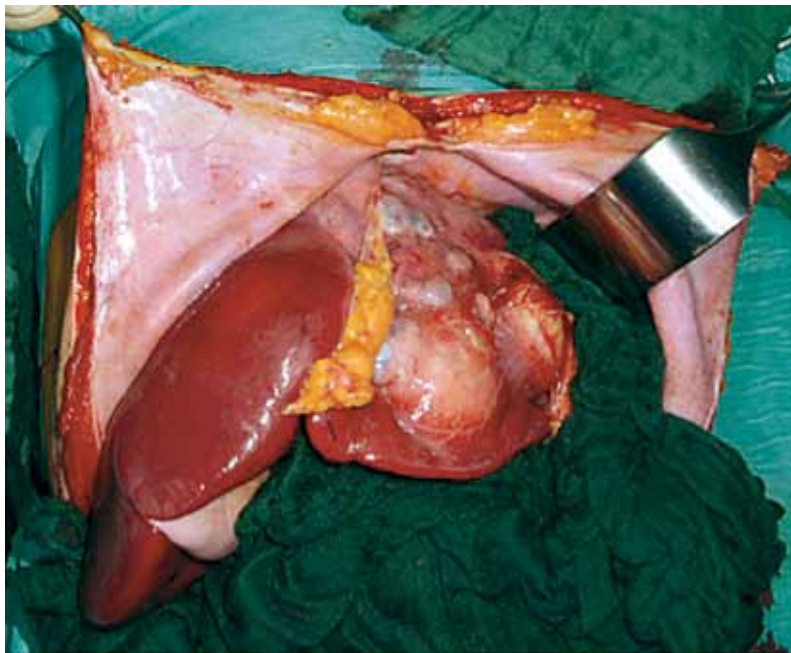
Im LTR werden systematisch Daten von Patienten mit primären, sowohl malignen als auch benignen, Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter erfasst. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister, um möglichst vollständig die Informationen zu Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter zusammenzutragen und genaue medizinische Befunde aus dem Krankheitsverlauf zu dokumentieren, zu speichern und auszuwerten. Die Erfassung und Verarbeitung dieser Daten im LTR ermöglicht patientenübergreifend eine Sicherung und Überprüfung der Qualität von Diagnostik und Therapie, um den hohen Standard bei der Behandlung dieser seltenen Tumore zu gewährleisten. Damit leistet das LTR einen aktiven Beitrag zur onkologischen Versorgungsforschung. Weiteres Ziel des LTR ist es, neue Erkenntnisse bezüglich der Epidemiologie und Pathogenese insbesondere auch der gutartigen Lebertumore zu gewinnen. Dies beinhaltet zum Beispiel die ausführliche Erfassung von Vorerkrankungen, Syndromen, Frühgeburtlichkeit, familiären Belastungen, genetischen Prädispositionen und assoziierte Erkrankungen und Infektionen. Zudem gewährleistet das LTR, dass eine möglichst umfassende, zentrale Sammlung von Patienten- und Tumormaterial für molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung sichergestellt und in entsprechenden Referenzlaboratorien asserviert wird.



Durch die so organisierte Zusammenarbeit und Vernetzung verschiedener Kliniken und Institute können neue Therapieerkenntnisse etc. rasch auch weiteren Patienten zugute kommen. Finanzielle Förderung erhält das LTR seit dem 01.01.2016 von der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

Seit dem 01.01.2011 werden im LTR Patienten im Alter von 0 bis 20 Jahren mit einem primären gut- oder bösartigen Lebertumor im Einzugsgebiet der GPOH erfasst. Nachdem die Erstmeldung über eine neue Tumorerkrankung in der Leber zusammen mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung für die Teilnahme am LTR dem Deutschen Kinderkrebsregister vorliegt, wird diese an das LTR weitergeleitet. Die systematische Erfassung von Einzelheiten zu jeder Erkrankung (z.B. Daten zur Epidemiologie, Chemotherapie, Operation, Histologie, Therapieverlauf, Spätfolgen etc.) erfolgt anhand von speziellen Dokumentationsbögen sowie Arztbriefen und Befunden, die von den behandelnden Kliniken direkt an das LTR geschickt werden. Das Datenmanagement-Team des LTR, bestehend aus einer Dokumentationsassistentin und einer Ärztin in Teilzeit, pflegen dann die Daten in die elektronische Datenbank ein und überprüfen regelmäßig den Datenrücklauf. Wenn Datensätze nicht vollständig sind, kann das fehlende Datenmaterial bei den behandelnden Kliniken nachgefordert werden. Die Erfassung der Daten in der Datenbank erfolgt in pseudonymisierter Form, das heißt bei der Verschlüsselung wird jedem Patienten eine Register-Nummer zugeteilt ohne jeglichen Hinweis auf seine Person.

Nach fünfeinhalb Jahren Laufzeit sind dem LTR aktuell 187 Patienten mit primären Lebertumoren gemeldet. Davon sind 165 maligne Lebertumore, nämlich Hepatoblastome (HB, n=144) und hepatozelluläre Karzinome (HCC, n=21). Andere seltene bösartige Lebertumore z.B. Lebersarkome werden im LTR nicht erfasst, sondern in den entsprechenden Studien oder Spezial-Registern (z.B. Sarkom-Studie). Bei den 22 gemeldeten Patienten mit benignen Lebertumoren handelt es sich im Wesentlichen um benigne Gefäßläsionen (n=11), d.h. infantile Hämangiome oder venöse Malformationen der Leber, oder um mesenchymale Hamartome, fokale noduläre Hyperplasien, Leberadenome etc. (**Abb 3**). Leider wird sicherlich ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten



4

Bild eines HCC intraoperativ kurz vor der Resektion.

mit benignen Lebertumoren dem LTR nicht gemeldet, da sie nicht in kideronkologischen Abteilungen mit entsprechender Meldedisziplin behandelt werden. Bei einer geschätzten Neuerkrankungsrate von ca. 40 primären kindlichen Lebertumoren pro Jahr in Deutschland liegt das LTR bei durchschnittlich 35 erfassten Patienten pro Jahr bei einer Erfassungswahrscheinlichkeit von 85%. Damit hat sich das LTR in Deutschland nun gut etabliert, allerdings wäre eine Zunahme der Meldungen für benigne Lebertumore wünschenswert.

Bei den Hepatoblastomen erfolgt die Risikoeinteilung bei Diagnosestellung anhand diverser klinischer Parameter (z.B. Gefäßinvasion, Metastasen etc.) in zwei Risikogruppen, eine Standard (SR)- und eine Hochrisiko (HR) -Gruppe. Die 144 im LTR erfassten Patienten mit HBs teilen sich auf in 73 SR-HB und 71 HR-HB. Über 90% der Patienten mit SR-HB befinden sich in Remission (d.h. sind komplett tumorfrei), bei den HR-HBs sind es 75%. Die Gesamt-Remissionsrate für alle HBs im LTR liegt bei 83%. Bei den HCCs ist die radikale chirurgische Resektion der entscheidende Therapieschritt (**Abb 4**). Patienten mit einem initial komplett resektablem HCC haben ein deutlich besseres Outcome. Dies spiegelt sich auch an den Daten im LTR wider. Die Remissionsrate bei diesen Patienten liegt bei 75%. Bei den Patienten mit einem primär nicht-resektablem HCC befinden sich nur 39% in Remission. Die Gesamt-Remissionsrate für alle HCCs liegt bei über 50%, was für diesen aggressiven Lebertumor im Kindesalter auch im internationalen Vergleich ein sehr guter Verlauf ist. Auch die konstant hohen Remissionsraten der Patienten mit HBs sprechen

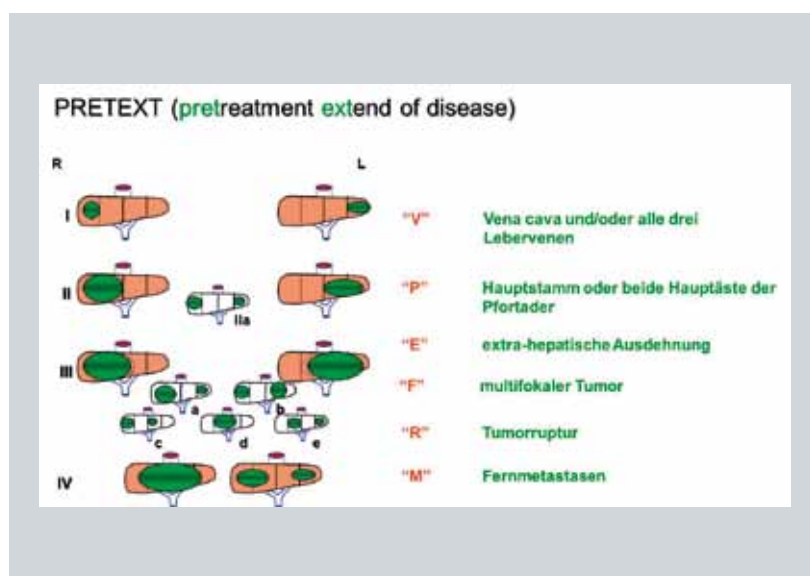
für eine kideronkologische Behandlung auf einem hohen Standard in Deutschland auch außerhalb von klinischen Studien.

RISIKO-STRATIFIZIERTES STADIENSYSTEM FÜR DAS HEPATOBLASTOM

Eine Analyse der internationalen Kollaboration für kindliche Lebertumore (CHIC: the Children's Hepatic tumor International Collaboration).



Die Therapie für das Hepatoblastom orientierte sich weltweit an unterschiedlichen aber dennoch ähnlichen Stadieneinteilungen. Zur Eingruppierung wurden bereits bekannte Prognosefaktoren bei Diagnosestellung einbezogen. Hierzu zählte das PRETEXT System (**Abb. 5**) welches eine Eingruppierung entsprechend der Tumorausdehnung in der Leber gibt, Metastasen und auch der Tumormarker Alpha Fetoprotein. Die Therapie wurde dann in zwei bis 4 Gruppen risikoadaptiert durchgeführt. Die Untersuchung möglicher Risikofaktoren in einzelnen Studien scheiterte oft an den kleinen Patientenzahlen auf Grund der Seltenheit des Tumors. Die CHIC Gruppe, eine Zusammenarbeit der SIOPEL, GPOH, COG und JPLT erstellte eine Datenbank, in die Daten aus insgesamt 8 internationalen Lebertumorstudien zusammengeführt wurden. Hierbei konnten mögliche prognostisch relevante Faktoren zusammen mit der Therapie und dem Therapieverlauf der Patienten in einer gemeinsamen Datenbank erfasst werden. Der Zeitraum der Behandlung dieser Patienten lag zwischen 1989 und 2008. Die Datenbank umfasst insgesamt 1605



5

PRETEXT System:

Einteilung der Tumoren, je nach Ausdehnung in den 4 Lebersektoren, in 4 Gruppen. Dies wird ergänzt durch die Kofaktoren: V; P; E; F; R; M.

		n	Prozent	relatives Risiko	p
Vena cava V+	nein	1386	90	1,0	<0,0001
	ja	147	9,5	2,2	
	k.D.	72			
Pfortader P+	nein	1387	90	1,0	<0,0001
	ja	146	10	2,3	
	k.D.	72			
Metastasen M+	nein	1320	83	1,0	<0,0001
	ja	277	17	3,8	
	k.D.	8			
Ruptur R+	nein	1440	95	1,0	<0,0001
	ja	69	5	2,1	
	k.D.	96			
multifokal F+	nein	1295	82	1,0	<0,0001
	ja	280	18	2,3	
	k.D.	30			
extrahepatisch E+	nein	1529	96	1,0	0,0013
	ja	71	4	1,9	
	k.D.	5			

6

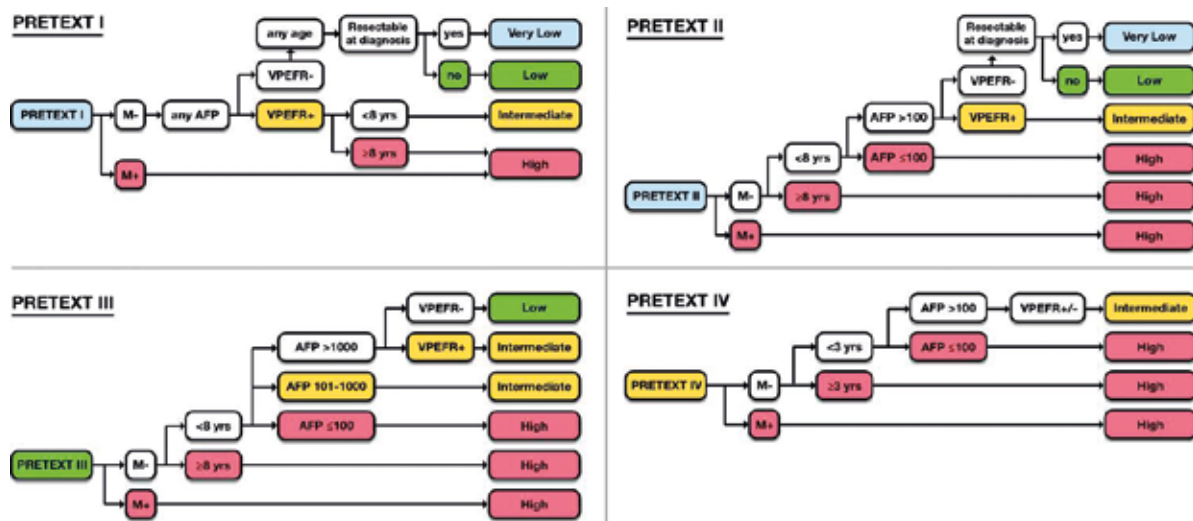
Univariate Analyse prognostisch relevanter Risikofaktoren. Das relative Risiko ist bei allen Faktoren mindestens zweifach erhöht im Vergleich zu Tumoren ohne diese Risikofaktoren.

Patienten und ist damit die größte Datenbank zum Hepatoblastom die je erstellt wurde.

Die Analyse hatte als erstes Ziel, bekannte und vermutete prognostisch relevante Faktoren bei Diagnosestellung zu überprüfen. Hierbei waren, wie vorbeschrieben, das PRETEXT System, Metastasen und ein AFP < 100 ng/dl signifikant ungünstige Prognosefaktoren. Des Weiteren ist ein höheres Alter nahezu linear mit ungünstiger Prognose verbunden, sowie Kofaktoren für das PRETEXT System wie Gefäßinvasion in die großen Lebervenen oder die Vena cava (V+) und die Pfortader (P+), ein multifokaler Tumor (F+), Tumorrupatur bei Diagnosestellung (R+) und extrahepatischer Tumor (E+). (**Abb. 6**)

Nach Analyse der prognostisch relevanten Einzel-faktoren wurde deren Interaktion analysiert. Hierbei wurden die Kofaktoren VPEFR zusammengefasst. Es zeigte sich, dass unterschiedliche Risikofaktoren in den verschiedenen PRETEXT Gruppen unterschiedlich relevant waren. Therapeutische Aspekte wie sehr gute Resektabilität bei kleinen Tumoren oder eine erforderliche Transplantation bei großen Tumoren wurden ebenso berücksichtigt.

Aus der Gesamtschau aller Faktoren konnte dann eine auf das PRETEXT System aufbauende Stadieneinteilung mit insgesamt 4 Therapiegruppen entwickelt werden. Die genaue Einteilung ist in **Abb. 7** dargestellt. Das hier dargestellte Stadiensystem ermöglicht es jetzt,



7

Stadiensystem für das Hepatoblastom der CHIC Gruppe: Children's Hepatic tumor International Collaboration – Hepatoblastoma Stratification (CHIC-HS). Für jede PRETEXT Gruppe gibt es einen eigenen Entscheidungsbaum. Die Farbkodierung zeigt welche Faktoren schließlich zur Eingruppierung geführt haben.

international die Therapieergebnisse zu vergleichen und setzt die Basis für eine internationale Lebertumorstudie.

Teile des Projektes wurden gefördert durch ENCCA (European network for cancer research in children and adolescents).



INTERNATIONALE STUDIE FÜR KINDLICHE LEBERTUMORE

Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)



Die Therapie des kindlichen Lebertumors ist bei den meisten Patienten gut möglich und sie haben eine Heilungswahrscheinlichkeit von über 90%. Dies betrifft Patienten mit kleinen primär oder nach neoadjuvanter Chemotherapie gut resektablen Tumoren ohne weitere Risikofaktoren.

Das Ziel für diese Patienten ist, die Chemotherapie so weit wie möglich zu reduzieren, um die Nebenwirkungen und Langzeitfolgen so niedrig wie möglich zu halten. Wie viel Chemotherapie aber dennoch notwendig bleibt, ist eine der vielen Fragen, die in einer internationalen Studie evaluiert werden soll.

Patienten mit großen, oft nicht resektablen Tumoren und/oder Lungenmetastasen haben eine deutlich schlechtere Heilungschance. Für diese Patienten ist das Ziel dieser Studie, durch eine Intensivierung der Therapie die Prognose zu verbessern und randomisiert verschiedene bisher weltweit angewendete Therapieschemata zu vergleichen.

Diese Studie ist geplant für Patienten mit Hepatoblastom oder auch Hepatozellulärem Karzinom bei

Patienten unter 30 Jahren, die noch keine anderweitige Therapie erhalten hatten. In der Studie werden die Patienten in 6 Behandlungsarme eingeteilt, je nach Ausdehnung, Histologie, und Risikostratifizierung. Patienten mit Hepatoblastom werden in 4 verschiedenen Therapiearmen behandelt und zwei verschiedene Therapiearme sind für Patienten mit HCC geplant.

Ganz kleine Tumore können primär oder nach zwei Blöcken Chemotherapie mit Cisplatin operiert werden und die Patienten erhalten postoperativ noch weitere Chemotherapie. Die mittlere Gruppe entsprechend dem neuen internationalen Stadiensystem erhalten Cisplatinhaltige Chemotherapie und im Anschluss die Tumoresektion. Postoperativ wird die Chemotherapie noch fortgesetzt.

Es werden dabei randomisiert drei Therapieschemata verglichen, die bereits erfolgreich eingesetzt wurden. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose, z. B. wegen Lungenmetastasen wird mit der intensivsten Therapie behandelt. Auch hier erfolgt eine Randomisierung für Patienten mit eher schlechtem Ansprechen zwischen zwei Therapieschemata.

Ein extrem wichtiger Aspekt in der PHITT Studie ist die parallele Erfassung und Untersuchung möglicher biologischer Faktoren, die prognostisch relevant sind. Aus den zur Stellung der Diagnose entnommenen Gewebeproben können im Rahmen der Studie diese Faktoren analysiert werden. Deren Relevanz zur Prognoseeinschätzung kann dann im Rahmen dieser Studie erforscht werden. Dies würde eine wirklich individuell angepasste Therapie für diese Patienten in Zukunft ermöglichen.



Lebertransplantation bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Viele angeborene Stoffwechselerkrankungen stellen trotz großer Fortschritte in der medikamentösen und diätetischen Behandlung auch weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Bei einer Vielzahl von Stoffwechselerkrankungen kommt es durch eine verminderte Enzymaktivität zu einer Anhäufung toxischer Stoffwechselmetabolite, die im Verlauf zu neurologischer Beeinträchtigung, Organversagen oder der Entstehung von Karzinomen führen kann. Darüber hinaus besteht bei einigen angeborenen Stoffwechselerkrankungen ein lebenslanges Risiko akuter metabolischer Entgleisungen, die potentiell lebensbedrohlich verlaufen. Nicht zuletzt stellen die erforderlichen diätetischen und medikamentösen Maßnahmen sowie die Supplementation essentieller Nahrungsbestandteile für die Patienten und deren Familien eine erhebliche Belastung im Alltag und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität dar.

Katharina Schiergens, Michael Staudigl, Amelie Lotz-Havla und Esther M. Maier

Einen möglichen und potentiell kurativen therapeutischen Ansatz bei einigen dieser Stoffwechselerkrankungen stellt die Lebertransplantation dar. Die intakte Enzymausstattung der gesunden Transplantatleber ermöglicht eine Elimination der toxischen Metabolite, verhindert ein Fortschreiten der Organschädigung sowie der neurologischen Beeinträchtigung und erzielt in einigen Fällen sogar eine Erholung geschädigter Organe. In der Vergangenheit war eine Lebertransplantation Patienten mit Stoffwechselerkrankungen vorbehalten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit rasch letal verlaufen. Als Beispiel sei hier die Tyrosinämie Typ I genannt, die unbehandelt bei 80% der schwer betroffenen Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod durch Leberversagen oder der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bis zum Jugendalter führt. Oder Patienten

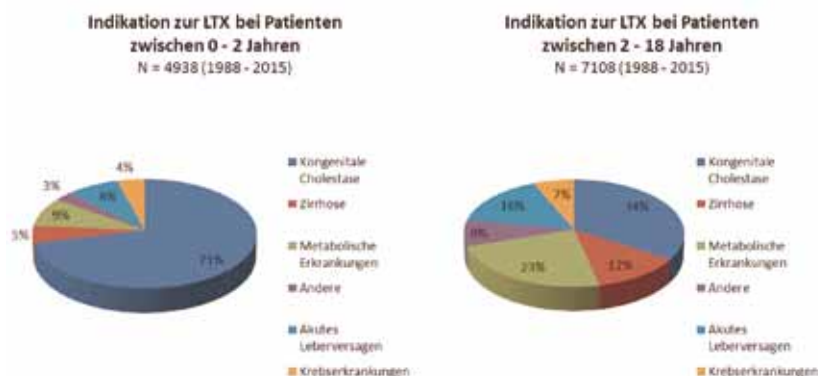
mit Harnstoffzyklusdefekten, die Verlaufsformen mit häufigen und schwer zu beherrschenden metabolischen Entgleisungen zeigten. Durch verbesserte Operationstechniken und Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie zeigen lebertransplantierte pädiatrische Patienten heute jedoch eine deutlich verbesserte Langzeitprognose, so dass eine Lebertransplantation heute für eine zunehmende Zahl von Stoffwechselerkrankungen als therapeutische Option in Erwägung gezogen wird. Die **Tabelle r. oben** listet verschiedenste Stoffwechselerkrankungen auf, bei denen eine Lebertransplantation bereits durchgeführt wurde [1].

Eine Analyse der US-amerikanischen Datenbank zur Lebertransplantation zeigt eine deutliche Zunahme des Anteils an Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidopathien an der Gesamtzahl pädiat-

Erkrankungen mit primärer Leberschädigung	Erkrankungen ohne primäre Leberschädigung
Alpha-1-Antitrypsindefekt	Crigler-Najjar-Syndrom
Tyrosinämie Typ 1	Primäre Hyperoxalurie
Glykogenose Typ Ia, Ib, III, IV	Harnstoffzyklusdefekte
Familiäre intrahepatische Cholestasen	Familiäre Hypercholesterinämie
Gallensäure-Synthesestörungen	Fettsäureoxidationsdefekte
Porphyrien	Organische Azidurien
- Porphyria variegata	- Methylmalonazidurie
- Akute intermittierende Porphyrie	Propionamzidurie
Hereditäre Fruktoseintoleranz	Ahornsirupkrankheit
Morbus Wilson	Mevalonazidurie
Morbus Gaucher	
Morbus Nieman-Pick	
Cholesterinesterspeichererkrankungen	
Mitochondriopathie	
Citrullinämie Typ II	

Tabelle

Bisher beschriebene Indikationen zur Lebertransplantation bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen (modifiziert nach Marariegos et al 2014 [1]).

**Abbildung**

Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen. Daten aus dem European Liver Transplant Registry (Oktober 2016).

rischer Lebertransplantationen von 4.3% in den Jahren 2002-2005 auf 7.4% in den Jahren 2010-2012 [2]. Auch das europäische Lebertransplantations-Register weist mit 9% bei Kindern zwischen 0 und 2 Jahren und 23% bei Kindern über zwei Jahren einen bedeutenden Anteil von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen auf (**Abb. oben**).

Im Folgenden werden die derzeit häufigsten Indikationen einer Lebertransplantation bei pädiatrischen Stoffwechselpatienten kurz beschrieben.

HARNSTOFFZYKLUSDEFEKTE

Im Harnstoffzyklus werden durch Proteinkatabolismus anfallende, überflüssige Stickstoffmetabolite zu Harnstoff abgebaut, dessen Elimination dann renal erfolgt. Dieser Abbau wird in der Leber durch sechs verschiedene Enzyme katalysiert: N-Acetylglutamatsynthetase (NAGS), Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS1), Ornithin-Carbamoylphosphat-Transferase (OCT), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinatlase (ASL) und Arginase. Als Harnstoffzyklusdefekte wird eine Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen bezeichnet, die durch die verminderte Funktion eines der genannten Enzyme gekennzeichnet ist, sowie die Defekte zweier mitochondrialer Transporter (Ornithin-Transporter, Glutamat-Aspartat-Transporter) [3]. Symptome der Erkrankung können in jedem Lebensalter auftreten. Bei Patienten mit schweren, neonatalen Verlaufsformen treten bereits in den ersten Lebensstagen lebensbedrohliche metabolische Entgleisungen mit Trinkschwäche, Erbrechen, Krampfanfällen und hyperammonämischem Koma auf. Die symptomatische Therapie einer metabolischen Entgleisung besteht in einer Anabolisierung der Patienten durch Infusion von Glukose und Fett, der vorübergehenden Unterbrechung der Proteinzufuhr und einer medikamentösen Entgiftung.

Bei Ammoniakkonzentrationen über 500 $\mu\text{mol/l}$ wird eine extrakorporale Elimination des Ammoniaks durch Hämodiafiltration empfohlen. Bei einer metabolischen Entgleisung bereits im Neugeborenenalter liegt die Mortalitätsrate bei bis zu 27% [4]. Wird die erste Entgleisung überlebt, muss eine streng eiweißarme Diät, ergänzt durch eine Substitution essentieller Aminosäuren sowie eine medikamentöse Therapie zur alternativen, den Harnstoffzyklus umgehenden Ausscheidung von anfallendem Ammoniak durchgeführt werden. Trotz der genannten therapeutischen Maßnahmen besteht für die Patienten ein lebenslanges, hohes Risiko einer weiteren lebensbedrohlichen Entgleisung vor allem im Rahmen von Infekten oder anderen katabolen Stoffwechselsituationen. Im Verlauf entwickeln Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten auch unter strenger Therapie häufig neurologische Defizite wie mentale Retardierung, Zerebralparesen oder Epilepsien [5-7]. Risiko und Schweregrad einer neurologischen Beeinträchtigung steigen mit der Anzahl der Entgleisungen [8, 9].

Da der Abbau überflüssiger Stickstoffmetabolite durch den Harnstoffzyklus in den Leberzellen erfolgt, stellt die Lebertransplantation eine kausale, heilende Therapie für Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten dar. Nach Lebertransplantation treten keine weiteren metabolischen Entgleisungen mehr auf, die eiweißarme Diät kann beendet werden. Zum Zeitpunkt der Transplantation bestehende neurologische Defizite sind jedoch irreversibel. Vor allem bei Patienten mit schweren, neonatalen Verlaufsformen wird heute daher eine Lebertransplantation bereits innerhalb des ersten Lebensjahres angestrebt, um neurologische Langzeitschäden zu minimieren. Der OCT-Defekt stellt die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar, aber auch Patienten mit anderen Harnstoffzyklusdefekten wurden bereits erfolgreich transplantiert [10]. Keine Indikation zur Lebertransplantation stellen der NAGS-Mangel dar, der

medikamentös durch die Supplementation von Carglumsäure effektiv behandelt werden kann [11], sowie die Arginase 1-Defizienz, die durch Lebertransplantation keine Verbesserung des neurologischen Outcomes zeigt [12]. Retrospektive Analysen konnten zeigen, dass eine frühzeitige, konsequente Therapie hyperammonämischer Krisen sowie eine frühzeitige Lebertransplantation vor Vollendung des ersten Lebensjahres die neurologische Prognose der Patienten verbessern kann. Demgegenüber stehen die höheren peri- und postoperativen Komplikationsraten bei jüngeren, kleineren Patienten. Daten aus dem United Network for Organ Sharing (2002-2012) geben Hinweise, dass bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidopathien, die innerhalb der ersten zwei Lebensjahre transplantiert wurden, die 5-Jahres-Überlebensrate (88% vs. 99%) sowie die 5-Jahres-Transplantat-Überlebensrate (78% vs. 88%) niedriger war im Vergleich zu einem Transplantationszeitpunkt jenseits des zweiten Lebensjahres [2].

Die Indikation zur Lebertransplantation bei Kindern mit milden Verlaufsformen eines Harnstoffzyklusdefekts wird kontrovers diskutiert. Hierbei sollte in Betracht gezogen werden, dass auch bei diesen Patienten das Risiko einer Entgleisung mit Hyperammonämie besteht, welches jedoch oft geringer eingeschätzt wird als bei Kindern mit neonatalen Verlaufsformen. Zusätzlich besteht auch bei diesen Patienten das Risiko einer progredienten neurologischen Verschlechterung [13].

AHORNSIRUPERKRANKUNG

Bei der Ahornsiruperkrankung (MSUD, maple sirup urine disease) kommt es durch eine verminderte Aktivität des 2-Ketosäuren-Dehydrogenase-Enzymkomplexes (BCKDH, branched chain ketoacid dehydrogenase) zu einem gestörten Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Die Akkumulation dieser Aminosäuren bzw. ihrer Ketonsäuren in Organen und Körperflüssigkeiten führt zu einem charakteristischen, ahornsirupähnlichen Körpergeruch, der der Erkrankung ihren Namen gab. Die Therapie der MSUD besteht in einer lebensbegleitenden, eiweißarmen Diät, ergänzt durch Aminosäurenmischungen. Unter strenger Einhaltung der Therapie ist eine normale psychomotorische Entwicklung der Kinder möglich, wird häufig jedoch nicht erreicht [1, 14, 15]. Auch bei Patienten mit MSUD besteht darüber hinaus ein lebenslanges Risiko einer schweren Stoffwechselentgleisung mit Entwicklung einer Enzephalopathie und eines Hirnödems im Rahmen von katabolen Stoffwechselsituationen wie Infekten, Operationen, Narkosen o.ä. [16-18].

Im Gegensatz zum Harnstoffzyklus, der ausschließlich in den Leberzellen abläuft, kommt die Leber „nur“ für 9 bis 13% der BCKDH-Aktivität des Körpers auf, die überwiegende Aktivität findet sich in Muskulatur (65%-66%) und Gehirn (9%-20%) [19]. Dennoch stellt eine Lebertransplantation eine für den Alltag ausreichende Enzymaktivität sicher, und gilt damit als kurative Therapie der MSUD. Nach Lebertransplantation ist die Einhaltung einer eiweißarmen Diät nicht mehr erforderlich, es kommt zu einer Normalisierung der Konzentration verzweigtkettiger Aminosäuren im Blut ([1, 14, 20]. Im

Rahmen von schweren Infekten kann jedoch die Einhaltung eines „Notfallprotokolls“ und die Bestimmung der verzweigtkettigen Aminosäuren weiterhin erforderlich sein [21, 22]. Die Lebertransplantation führt zu einer Stabilisierung des neurologischen Status der Patienten, bereits vorbestehende neurologische Defizite werden jedoch nicht signifikant verbessert [21, 23].

Eine Besonderheit der Lebertransplantation bei Patienten mit MSUD stellt die Möglichkeit einer sogenannten „Domino-Transplantation“ dar. Als Domino-Transplantation wird ein Verfahren bezeichnet, bei dem gesunde Anteile eines explantierten Empfängerorgans einem weiteren Empfänger transplantiert werden. D.h., die explantierte Leber des Patienten mit MSUD kann einem stoffwechselgesunden Patienten, der aus anderen Gründen eine Lebertransplantation benötigt, transplantiert werden, da dieser aufgrund seiner ausreichenden Enzymfunktion in anderen Organen (z.B. Muskel) nicht auf die BCKHD-Aktivität der Leber angewiesen ist, um normale Leucinkonzentrationen im Körper aufrechtzuerhalten [24]. Diese Möglichkeit ist angesichts der Organknappheit in Deutschland ein bedeutsamer Aspekt.

ORGANOAZIDOPATHIEN – PROPIONAZIDURIE UND METHYLMALONAZIDURIE

Propionazidurie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA) zählen zur Erkrankungsgruppe der Organoazidopathien. Durch eine verminderte Funktion der Propionyl-CoA-Carboxylase (PA) bzw. der Methylmalonyl-CoA-Mutase (MMA) kommt es zu einem gestörten Abbau der Aminosäuren Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin sowie ungeradzahlgiger Fettsäuren (Rosenblatt 1992). Patienten mit klassischer PA oder MMA fallen häufig bereits im Alter von wenigen Tagen durch eine metabolische Entgleisung mit metabolischer Azidose, Hyperammonämie und Enzephalopathie auf. Auch bei diesen Erkrankungen muss eine rasche und konsequente symptomatische Therapie mit Anabolisierung, vorübergehender Unterbrechung der Proteinzufuhr sowie medikamentöser und ggf. extrakorporaler Detoxifikation erfolgen, um das Überleben der Patienten zu sichern und das neurologische Outcome zu verbessern. Langfristig ist eine streng eiweißarme Diät mit Supplementation von Aminosäuren sowie die Substitution von L-Carnitin und ggf. Kofaktoren (Vitamin B12, Biotin) erforderlich. Trotz guter metabolischer Einstellung entwickeln viele Patienten im Verlauf relevante neurologische, kardiale und renale Komplikationen [1, 25]. In katabolen Stoffwechselsituationen besteht auch bei Patienten mit PA und MMA ein hohes Risiko einer metabolischen Entgleisung.

Die Lebertransplantationen ermöglicht Patienten mit PA und MMA in der Regel eine deutliche Lockerung oder sogar Beendigung der Diät. Fallberichten zufolge konnte auch die Rückbildung einer bereits bestehenden Kardiomyopathie beobachtet werden [26]. Das Risiko einer metabolischen Entgleisung sinkt nach Transplantation, besteht aber weiterhin [27, 28]. Auch werden die Organkomplikationen der Grunderkrankung, wie ein fortschreitendes Nierenversagen bei MMA, das Auf-

treten metabolischer Schlaganfälle und ein Fortschreiten der neurologischen Beeinträchtigung nach erfolgreicher Lebertransplantation weiterhin beobachtet. Die Lebertransplantation als Einzelorgantransplantation erscheint zum derzeitigen Zeitpunkt bei PA und MMA im Vergleich zur Lebertransplantation bei Harnstoffzyklusdefekten und MSUD weniger erfolgversprechend und bleibt somit Einzelfällen nach sorgfältiger Abwägung vorbehalten.

Auch bei anderen angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie Mitochondriopathien, Glykogenosen oder sogar der Phenylketonurie wird die Lebertransplantation als mögliche Therapieoption diskutiert [1, 29]. Hier muss jedoch sorgfältig abgewogen werden, ob eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und Prognose des Patienten möglich ist und ob die Bürde der Erkrankung in Relation zu den Risiken einer Transplantation und der anschließenden, lebenslangen Immunsuppression steht.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Lebertransplantation stellt aufgrund der verbesserten Operationstechniken und Fortschritten der immunsuppressiven Therapie eine vielversprechende therapeutische Option für eine Reihe von angeborenen Stoffwechseldefekten dar. Mehr und mehr wird im Rahmen der Diskussion zur Indikationsstellung auch die massive Einschränkung der Lebensqualität durch eine lebensbegleitende, den Alltag stark einschränkende Diät und die große psychologische Bürde eines permanenten Risikos der metabolischen Entgleisung diskutiert. Die Lebertransplantation stellt für einige Erkrankungen eine „Heilung des Stoffwechseldefektes“ dar.

Anstelle der Stoffwechselerkrankung tritt nach Transplantation jedoch die Erkrankung „Zustand nach Lebertransplantation“ mit allen Risiken und potentiellen Langzeiteffekten einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie.

Literatur

- Mazariegos G, Shneider B, Burton B, Fox IJ, Hadzic N, Kishnani P, Morton DH, McIntire S, Sokol RJ, Summar M et al: Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Mol Genet Metab* 2014, 111(4):418-427.
- Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P: Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic acidemias: United Network for Organ Sharing data for 2002-2012. *Liver Transpl* 2014, 20(1):89-99.
- Haerberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R et al: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet journal of rare diseases* 2012, 7:32.
- Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007, 356(22):2282-2292.
- Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML: Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res* 2009, 66(1):96-101.
- Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders C: A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014, 113(1-2):127-130.
- Gropman AL, Summar M, Leonard JV: Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2007, 30(6):865-879.
- Gropman AL, Batshaw ML: Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004, 81 Suppl 1:S58-62.
- Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, McBride K, Karpen S, Goss J, Lee BH: Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab* 2010, 100 Suppl 1:S84-87.
- Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS: Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc* 2015, 47(8):2413-2418.
- Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, Peeters S, Jonckheere A, De Meirleir L: Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *European journal of pediatrics* 2014, 173(12):1635-1638.
- Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD: Arginase-1 deficiency. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2015, 93(12):1287-1296.
- Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research N: Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr* 2013, 162(2):324-329 e321.
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Rider NL, Puffenberger EG, Shellmer D, Moser AB, Morton DH: Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010, 99(4):333-345.
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI: Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002, 109(6):999-1008.
- Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, Robinson DL, Hendrickson C, Virji M, Cropcho L et al: Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006, 6(3):557-564.
- Lungarotti MS, Calabro A, Signorini E, Garibaldi LR: Cerebral edema in maple syrup urine disease. *Am J Dis Child* 1982, 136(7):648.
- Feier F, Schwartz IV, Benkert AR, Seda Neto J, Miura I, Chapchap P, da Fonseca EA, Vieira S, Zanotelli ML, Pinto e Vairo F et al: Living related versus deceased donor liver transplantation for maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab* 2016, 117(3):336-343.
- Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM: A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998, 68(1):72-81.
- Diaz VM, Camarena C, de la Vega A, Martinez-Pardo M, Diaz C, Lopez M, Hernandez F, Andres A, Jara P: Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014, 59(5):636-639.
- Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, Shellmer D, Shneider B, Vockley J, Strauss KA: Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr* 2012, 160(1):116-121 e111.
- Al-Shamsi A, Baker A, Dhawan A, Hertecant J: Acute Metabolic Crises in Maple Syrup Urine Disease After Liver Transplantation from a Related Heterozygous Living Donor. *JIMD reports* 2016.
- Shellmer DA, DeVito Dabbs A, Dew MA, Noll RB, Feldman H, Strauss KA, Morton DH, Vockley J, Mazariegos GV: Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: a case series. *Pediatr Transplant* 2011, 15(1):58-64.
- Khanna A, Hart M, Nyhan WL, Hassanein T, Panyard-Davis J, Barshop BA: Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver Transpl* 2006, 12(5):876-882.
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C: Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142C(2):104-112.
- Arrizza C, De Gottardi A, Foglia E, Baumgartner M, Gautschi M, Nuoffer JM: Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: a 10-year follow-up. *Transpl Int* 2015, 28(12):1447-1450.
- Oishi K, Arnon R, Wasserstein MP, Diaz GA: Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatr Transplant* 2016, 20(6):756-769.
- Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M et al: Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant* 2012, 16(3):230-234.
- Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F: Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *Journal of human genetics* 2013, 58(5):285-292.

ORKAMBI® – Langzeitdaten bestätigen Wirksamkeit und Verträglichkeit

Vor rund einem Jahr wurde ORKAMBI, eine Kombination aus Ivacaftor und Lumacaftor, zur Behandlung der cystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutation in Deutschland zugelassen. Die Wirkstoffkombination stellt die erste kausal ansetzende Therapieoption und damit einen Meilenstein für die in Deutschland ca. 2.500 indizierten Patienten dar. [1] ORKAMBI adressiert den Basisdefekt der homozygoten *F508del*-Mutation. Während Lumacaftor als CFTR-Korrektor die Effizienz der zellulären Prozessierung von *F508del*-CFTR verbessert und dadurch die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche erhöht, handelt es sich bei Ivacaftor um einen CFTR-Potentiator, der die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche erhöht. [2] Insgesamt wird durch die Wirkstoffkombination der Chlorid-Ionen-Transport verbessert und CF-spezifische Symptome wie Dehydratation der Atemwegsoberfläche, Ansammlung von zähem Schleim sowie die Störung der mukoziliären Clearance adressiert.

Wie eine Zwischenauswertung der Verlängerungsstudie PROGRESS¹ zu Woche 72 zeigt, reduzierte sich gegenüber Baseline aus den Zulassungsstudien unter ORKAMBI die Gesamtrate pulmonaler Exazerbationen² um 45 %. [3] Pulmonale Exazerbationen, die eine i.v. Antibiose erforderten, wurden um 48 % verringert und die Rate der Exazerbationen, wegen der Patienten hospitalisiert werden mussten, ging um 51 % zurück. [3] Eine Verbesserung des Ernährungszustands (Erhöhung des BMI) wurde ebenfalls beobachtet. Zudem konnte der Erhalt der Lungenfunktion nachgewiesen werden: So reduzierte ORKAMBI die Verlustrate der Lungenfunktion im Vergleich zu einer gematchten Kontroll-Kohorte³ um 40 %. [3]

Interview mit PD Dr. Matthias Kappler

Wie sind Ihre bisherigen Erfahrungen mit ORKAMBI und wie bewerten Sie den Einfluss von ORKAMBI auf die relevanten Krankheitsparameter im Langzeitverlauf?

Da ORKAMBI erst seit einem Jahr verfügbar ist, sind unsere Erfahrungen bislang be-

grenzt. Es lassen sich aber einige Schlüsse aus den vorhandenen Studien und verfügbaren Analysen ziehen. So zeigen die Studienergebnisse, dass ORKAMBI einen signifikanten und positiven Einfluss auf die prognostischen Faktoren ppFEV₁, Anzahl pulmonaler Exazerbationen und Body Mass Index (BMI) hat. Genau dies sind die Schlüsselp Parameter, die den Verlauf der Erkrankung maßgeblich bestimmen und letztendlich auch die Überlebensdauer des Patienten beeinflussen. Dabei hat jeder dieser Faktoren unabhängig voneinander eine große Bedeutung.

Wichtig ist zudem, dass die ORKAMBI-Behandlung als Langzeittherapie betrachtet wird. Wir hoffen und glauben, dass im Verlauf selbst mit kleinen positiven Veränderungen dieser drei Einflussgrößen ein immer größer werdender Effekt erzielt wird – vergleichbar zum Zinseszins – und so der wichtigste Parameter, das mittlere Überleben, langfristig positiv beeinflusst werden kann.

Wie sicher und verträglich ist ORKAMBI?

In der Praxis haben wir bislang, insbesondere bei Patienten mit tendenziell gutem Krankheitsstatus, sehr gute Erfahrungen mit ORKAMBI gemacht und eher weniger Nebenwirkungen beobachtet. Während der Behandlung treten bei vielen Patienten CF-typische Symptome auf. Bei Betroffenen mit einer eher schlechteren Lungenfunktion ist darauf zu achten, dass diese genau beobachtet und eventuell initial auftretende Komplikationen, wie etwa eine Dyspnoe, rechtzeitig erkannt werden.

Welchen Patienten empfehlen Sie eine Therapie mit ORKAMBI? Wann sollte mit der Therapie begonnen werden? Welche Kriterien beeinflussen Ihre Therapieentscheidung?

Wird ein neues Medikament verfügbar, egal welcher Art, haben wir im Dr. von Hausen Kinderspital ein festes Vorgehen. Zunächst werden alle infrage kommenden Patienten während der regulären Ambulanztermine über die neue Therapieoption informiert. Anschließend besprechen wir diese mit den einzelnen Patienten, erörtern die Vor- und Nachteile der Therapie

und finden gemeinsam eine Entscheidung, ob die Behandlung begonnen wird. Im Fall von ORKAMBI haben wir dabei initial eine Behandlung insbesondere jenen Patienten empfohlen, die trotz disziplinierter Durchführung der Standard of Care-Therapie nicht stabil sind. Mit zunehmender Erfahrung stellen wir jetzt sukzessive weitere Patienten, die eine ORKAMBI-Behandlung beginnen möchten, auf das Kombinationspräparat ein und monitoren den Verlauf.

Welche Relevanz hat die Adhärenz in der Therapie und was tun Sie, um diese bei den Patienten aufrechtzuerhalten?

Adhärenz spielt bei der Behandlung von CF-Patienten eine immens große Rolle. Bei Kindern sorgen die Eltern für die konsequente Durchführung der verschiedenen Therapien, doch immer wieder und spätestens mit Beginn der Pubertät stößt dies häufig auf Ablehnung. Ab diesem Zeitpunkt ist es essentiell, dass der Patient selbst die Erkrankung und Behandlung versteht und der Arzt direkt in einen offenen Dialog treten kann. So können die individuellen Bedürfnisse des Betroffenen in den Behandlungsplan integriert werden.

Um die Therapietreue auch in Zeiten aufrechtzuerhalten, in denen es dem Patienten gut geht, gilt es an die Vernunft des Patienten zu appellieren. Dafür muss dem Patienten die Notwendigkeit und die Bedeutung einer fortlaufenden Behandlung bewusst sein. Nur wenn der Patient das verstanden hat und umsetzt, hat er die bestmögliche Chance gute Therapieergebnisse zu erzielen.

1 PROGRESS ist eine 96-wöchige multizentrische Parallelgruppen-Phase-III-Rollover-Studie, in der insgesamt 1.029 Patienten aus den zulassungsrelevanten Studien TRAFFIC und TRANSPORT aufgenommen wurden und die sich an die 24-wöchigen Studien TRAFFIC und TRANSPORT anschloss.

2 Die jährliche Exazerbationsrate beruht bei Placebo auf der Extrapolation der 24-Wochen-Daten von TRAFFIC/TRANSPORT auf 48 Wochen und bei ORKAMBI auf den 96-Wochen-Daten von TRAFFIC/TRANSPORT (24 Wochen) und der Verlängerungsstudie (72 Wochen).

3 Zur Auswertung wurden homozygote *F508del*-Patienten aus dem US-CFF-Register nach der Propensity Score Methode mit der Studienpopulation abgeglichen. Das Matching basierte auf Faktoren, von denen eine Assoziation mit der ppFEV₁-Abnahme bekannt ist (zum Beispiel Spirometrieergebnisse, Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI, bakterielle Besiedlung, CF bedingter Diabetes und Medikation).

[1] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, „[G15-14] Lumacaftor/Ivacaftor - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V,“ 04 März 2016. [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf. [Zugriff am 31 Oktober 2016].

[2] Fachinformation ORKAMBI®.

[3] Konstan MW et al., „8th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD)“, Poster 108, Edinburgh, Schottland, 26-28 Mai 2016.



A. OP-Situs beim Einbringen der Transplantatleber. B. Transplantierte (Split-) Leber nach erfolgten Gefäßanschlüssen mit guter Durchblutung vor Verschluss der Bauchdecke.

Akutes Leberversagen und Lebertransplantation

Die Ursache und Diagnostik des akuten Leberversagens (ALV) ist bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich. Ursachen für akutes Leberversagen sind Intoxikationen mit Pilzen, Paracetamol oder anderen Medikamenten (19%), Stoffwechseldefekte (10%), Autoimmunhepatitis (6%), Infektionen (6%) und andere Diagnosen (10%). 49% der Fälle mit akutem Leberversagen blieben in einer internationalen Kohortenstudie ungeklärt (1).

Philip Bufler

AKUTES LEBERVERSAGEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Die rasche Diagnosestellung bei ALV ist wichtig, um therapierbare Erkrankungen wie Autoimmunhepatitis, M. Wilson (Kupferspeichererkrankung) oder andere Stoffwechselerkrankungen frühzeitig zu erkennen. Akutes Leberversagen im frühen Säuglingsalter ist häufig durch schwere angeborene Stoffwechseldefekte bedingt.

Die hohe Kompetenz der verschiedenen pädiatrischen Fachbereiche ist wichtig, um gemeinsam eine stringente Diagnostik zu initiieren und Sorge dafür zu tragen, die Kinder mit Leberversagen möglichst rasch klinisch zu stabilisieren. Bei Fortschreiten der Leberfunktionsstörung kann eine Lebertransplantation lebensrettend sein.

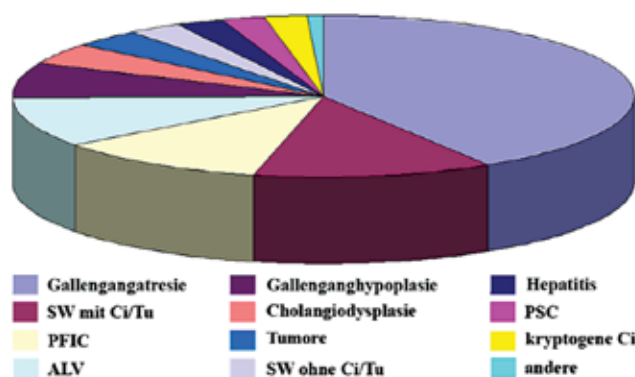
Bei akutem Leberversagen ist sowohl die Lebersynthese als auch die Entgiftungsleistung der Leber beeinträchtigt. Eine schlechte Lebersyntheseleistung kann unter Umständen durch die Infusion von Blutprodukten kompensiert werden. Akut lebensbedrohlich ist der Anstau von Stoffwechselprodukten wie Ammoniak,

die neurotoxisch wirken und zum Hirnödem bis hin zum Koma führen. In diesem Fall muss umgehend eine Hämofiltration begonnen werden, um die toxischen Stoffwechselprodukte aus dem Kreislauf zu entfernen.

Circa ein Drittel der Kinder mit akutem Leberversagen muss einer Lebertransplantation zugeführt werden, wobei die Patienten mit ungeklärter Ursache besonders gefährdet sind (2).

PROGRAMM ZUR KINDERLEBERTRANSPLANTATION AM KUM

Die Lebertransplantation ist seit Jahren eine etablierte Therapie des akuten und chronischen Leberversagens, maligner Lebererkrankungen und diverser Stoffwechselerkrankungen im Kindesalter (**Abb. S. 33**). Die Prognose ist mit einer Überlebensrate von 90-95% im ersten Jahr nach Transplantation hervorragend (3). Trotzdem werden große Anstrengungen unternommen, um z. B. Kindern mit schwersten Stoffwechseldefekten Alternativen zur Lebertransplantation als kurative Therapiemaßnahme anzubieten. Hierzu zählen innovative Zell-



Indikation zur PLTX nach (5).

und Gentherapien, die jedoch nur dann durchgeführt werden können, wenn die Standardtherapien wie z. B. die Lebertransplantation am Hause etabliert sind.

Nur wenige der etablierten pädiatrischen Lebertransplantationsprogramme in Deutschland können wie das Dr. von Haunersche Kinderspital auf die umfassende Expertise sämtlicher pädiatrischer Fachbereiche zurückgreifen, aus denen Patienten zur pädiatrischen Lebertransplantation (PLTX) rekrutiert werden bzw. die für die Versorgung schwerst leberkranker Kinder wichtig sind. Hierzu zählen neben der Kinderhepatologie vor allem die Kindernephrologie (Leiterin: PD Dr. Bärbel Lange-Sperandio) und Stoffwechselmedizin (Leiterin: PD Dr. Esther Maier).

Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal ist durch die Spezialisierung der Kinderchirurgie am Dr. von Haunerschen Kinderspital gegeben (Leiter: Prof. Dr. D. von Schweinitz). Prof. von Schweinitz koordiniert die nationale Studie zur Behandlung des Hepatoblastoms und operiert als Referenzchirurg mit seinem Team regelmäßig Kinder mit Lebertumoren, die aus ganz Deutschland und vor allem auch dem Ausland überwiesen werden. Bei einem Teil der Kinder ist aufgrund der Tumorlokalisation keine umschriebene Tumorresektion möglich, weshalb in diesen Fällen nur die PLTX einen kurativen Heilerfolg verspricht (4). Die klinische Versorgung dieser Kinder wird durch die Möglichkeit einer PLTX am Dr. von Haunerschen Kinderspital entscheidend verbessert.

Der Vorstand des Klinikums der Universität München (KUM) hat deshalb im Jahr 2013 beschlossen, mit hoher Priorität die PLTX im Rahmen des Transplantationszentrums München am Klinikum zu fördern. Damit wurde auch vereinbart, Strukturen am KUM zu etablieren, die den Mindestvoraussetzungen zur Durchführung der PLTX (definiert im Konsensuspapier der AG Pädiatrische LTX der GPGE (5)) entsprechen.

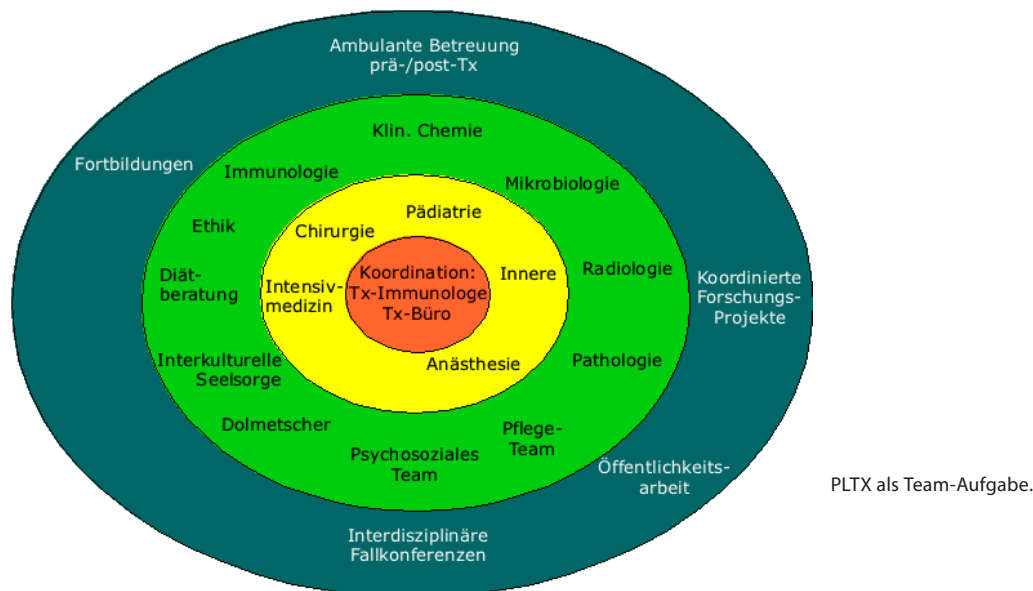
Zur Entwicklung eines PLTX-Programms wurde im Jahr 2013 der Leiter des PLTX-Programms an der Kinderklinik (Prof. Dr. Philip Bufler) an zwei international renommierte PLTX-Zentren (MHH Hannover, Cincinnati Children's Hospital, OH) entsandt, um die klinische und wissenschaftliche Expertise zu stärken und um das PLTX-Programm am Klinikum München international zu vernetzen.

Indikationen und Vorbereitung zur Lebertransplantation bei Kindern

Die Indikation zur Lebertransplantation bei Kindern besteht bei akutem oder chronischem Leberversagen unterschiedlicher Genese. In der **Abbildung oben** sind die Indikationen zur PLTX dargestellt. Die Gallengangatresie ist hierbei noch immer die häufigste Diagnose. Eine Multisystemerkrankung schließt in der Regel eine PLTX aus. Die dem kindlichen Leberversagen zugrundeliegenden Erkrankungen sind insgesamt selten und treten mit einer Häufigkeit von 1:5000 (Alagille-Syndrom), 1:10000 (Gallengangatresie) und geringer auf. Wichtige neue Indikationen zur PLTX sind Stoffwechselerkrankungen (z.B. Harnstoffzyklusdefekte, Ahornsiruperkrankung u.v.m.), Lebertumoren wie das Hepatoblastom und andere, seltene genetische Erkrankungen, die mit einem chronischen Leberversagen einhergehen (z.B. Dyskeratosis congenita).

Durchführung der pädiatrischen Lebertransplantation am KUM

Am Transplantationszentrum des KUM werden sämtliche Verfahren der Lebertransplantation angeboten (Leiter Viszerale Transplantation: Prof. Dr. Markus Guba). Hierzu zählen vor allem Split-liver-Verfahren, bei denen ein Teil der Spenderleber präpariert wird, der Größenadaptiert einem Säugling oder (Klein-) Kind transplantiert wird (**Abb. S. 32 oben**). Der größere Teil der Spenderleber wird anschließend einem größeren bzw. erwachsenen Patienten transplantiert. Somit kann mit einer Spenderleber zwei Patienten geholfen werden. Die transplantierte Leber passt sich nach der Transplantation den Anforderungen des Empfängers an und wächst bei Säuglingen und Kindern entsprechend der Größenentwicklung mit. Kinder mit chronischem Leberversagen, z.B. bei Gallengangatresie, sind durch die z.T. sehr langen Wartezeiten gefährdet. Bei diesen Patienten kann die Leberlebenspende eines Elternteils oder nahestehenden Verwandten lebensrettend sein. Auch das Verfahren der Leberlebenspende wird am Transplantationszentrum angeboten. Wie in **Abb. S. 34** dargestellt ist die PLTX eine Team-Aufgabe. Die präoperative Betreuung der leberkranken Kinder vor LTX



erfolgt am Dr. von Haunersches Kinderspital. Hier sind alle diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für die Betreuung schwerst leberkranker Kinder vorhanden (Endoskopie, Ösophagusvarizenligatur, Nierenersatzverfahren, Hämofiltration/MAS-Dialyse bei Leberversagen). Die Patienten werden bei Organangebot unmittelbar präoperativ auf die Kinderintensivstation G9 an den Standort Grosshadern des KUM verlegt. Postoperativ werden die Kinder weiter in enger Zusammenarbeit mit der Kinderhepatologie und Transplantationschirurgie auf der Station G9 betreut, bis aus chirurgischer Sicht die Rückverlegung an das Haunersche Kinderspital in die Innenstadt möglich ist. Alle prä- und postoperativen Überwachungs- und Therapiemaßnahmen sind detailliert im PLTX-Protokoll des KUM dokumentiert. Erfahrungsgemäß können die Kinder 3-4 Wochen nach der Operation entlassen werden.

Immunsuppression nach PLTX

Nach PLTX wie anderen Organtransplantationen müssen immunsuppressive Medikamente verabreicht werden, um die Abstoßung des transplantierten Organs zu verhindern. Im PLTX-Protokoll sind die verschiedenen Strategien der Immunsuppression definiert, die sich je nach Grunderkrankung unterscheiden. Wir streben

eine möglichst niedrige, Cortison-reduzierte Immunsuppression an, um das Risiko für Infektionen und Neoplasien (z.B. post-transplant lymphoproliferative disorder PTLTD) zu minimieren.

Außerdem geht man davon aus, dass eine reduzierte Immunsuppression die Immuntoleranz der transplantierten Leber begünstigt (6). Durch den routinemäßigen Einsatz von Basiliximab wird das Risiko der akuten Abstoßung nach LTX minimiert (7). Bei maligner Grunderkrankung wird die Immunsuppression möglichst frühzeitig postoperativ auf mTor-Inhibitoren umgestellt.

Ambulante Betreuung nach PLTX

Nach PLTX versorgen wir die Patienten präferentiell im interdisziplinären SPZ am Dr. von Haunerschen Kinderspital. Das iSPZ ermöglicht neben der umfassenden medizinischen Betreuung (Hepatologie, Ernährung, Logopädie, Neurologie, Physiotherapie) auch die Beratung in sozialrechtlichen Fragen, psychologische Testungen sowie psychotherapeutische Beratung.

Gerade bei kleinen Kindern ist nach Organtransplantation ein besonderes Augenmerk auf die Meilensteine der Entwicklung zu richten, um frühzeitig unterstützende Maßnahmen einleiten zu können.

Literatur

- 1 Squires, RH, Jr., Shneider, BL, Bucuvalas, J, Alonso, E, Sokol, RJ, Narkewicz, MR, Dhawan, A, Rosenthal, P, Rodriguez-Baez, N, Murray, KF, Horslen, S, Martin, MG, Lopez, MJ, Soriano, H, McGuire, BM, Jonas, MM, Yazigi, N, Shepherd, RW, Schwarz, K, Lobritto, S, Thomas, DW, Lavine, JE, Karpen, S, Ng, V, Kelly, D, Simonds, N, & Hynan, LS (2006) Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 148(5):652-658.
- 2 Ozcay, F, Karadag Oncel, E, Baris, Z, Canan, O, Moray, G, & Haberal, M (2016) Etiologies, outcomes, and prognostic factors of pediatric acute liver failure: A single center's experience in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 27(5):450-457.
- 3 Ng, KK & Lo, CM (2009) Liver transplantation in Asia: past, present and future. *Ann Acad Med Singapore* 38(4):322-310.
- 4 Moon, SB, Shin, HB, Seo, JM, & Lee, SK (2011) Hepatoblastoma: 15-year experience and role of surgical treatment. *J Korean Surg Soc* 81(2):134-140.
- 5 Melter, M (2007) Pädiatrische Lebertransplantationen: Eingriffe auf spezielle Zentren beschränken. *Dt. Ärzteblatt* 104:A1-A7.
- 6 Bourdeaux, C, Pire, A, Janssen, M, Stephenne, X, Smets, F, Sokal, E, de Magnee, C, Fusaro, F, & Reding, R (2013) Prope tolerance after pediatric liver transplantation. *Pediatric transplantation* 17(1):59-64.
- 7 Ganschow, R, Grabhorn, E, Schulz, A, Von Hugo, A, Rogiers, X, & Burdelski, M (2005) Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric transplantation* 9(6):741-745.

Stumpfes Bauchtrauma im Kindesalter

Verletzungen der Leber und anderer innerer Organe

H.-G. Dietz

In bis zu 10% der Unfälle im Kindesalter ist das Abdomen betroffen oder zumindest mitbeteiligt. Es sind zumeist die „inneren Organe“ betroffen, das Skelettsystem, insbesondere die Wirbelsäule, ist nur in Ausnahmefällen involviert.

Penetrierende Verletzungen durch Schuss- oder Stichwunden sind in Mitteleuropa ausgesprochen selten und liegen in ca. 5% der Fälle vor. Die Rippenbögen schützen beim Kind mit zudem weniger Muskulatur und auch durch den geringeren Fettanteil die Organe nicht vergleichbar wie bei den Erwachsenen.

Die Ursachen für stumpfe Bauchtraumen sind direkte Gewalteinwirkungen durch „Rasanztraumen“ wie bei Verkehrsunfällen, Stürzen aus großer Höhe,

Überrolltraumen oder Sicherheitsgurtverletzungen wie auch Stürze vom Fahrrad in den Lenker. Keinesfalls außer acht gelassen und besonderer Beobachtung bedürfen die Verletzungen durch „Kindsmishandlungen“, die nach Statistiken doch in 8% der Fälle vorliegen.

Die intra abdominalen Organe sind unterschiedlich oft betroffen. Führend sind dabei die Milz- und Leberverletzungen mit 41% bzw. 13% Anteil. Es folgen die Nieren- und Pankreas-Verletzungen mit 13% bzw. 4%. Darmverletzungen meist auch in Kombination werden in bis einem Viertel aller Patienten beobachtet.

Die Einteilung dieser Verletzungen erfolgt in Abstufungen von Grad I bis Grad V, wobei z.B. bei den Leberverletzungen bei dem Grad I subkapsuläre Hämatoome



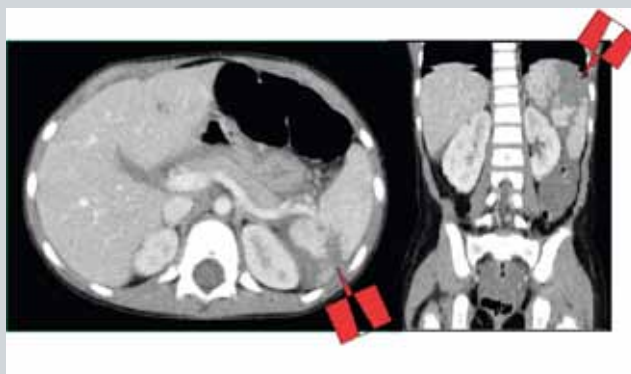
Häufigkeit der Organverletzungen, eigene Studie aus dem Jahr 2014.



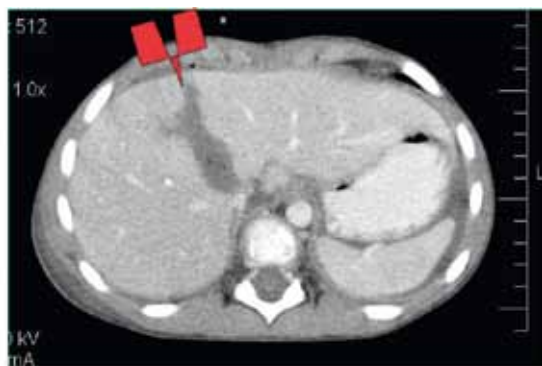
Inspektion der Prellmarken, Gurtabdruck bei einem Mädchen (9 Jahre).



Ultraschall Untersuchung des linken Oberbauches, Milzruptur bei einem Knaben (5 Jahre).



Abdomen CT, Milzruptur bei einem Mädchen (7 Jahre).



Abdomen-CT: IV° Leberuptur bei einem Knaben (8 Jahre).



CT Oberbauch bei einem Knaben (15 Jahre) Blutung um das Duodenum.



Rö-Untersuchung: „freie Luft“, bei einem Mädchen (10 Jahre), Jejunalperforation.



Abdomen CT bei einem Knaben (8 Jahre) Nierenruptur rechts.

oder Kapsleinrisse vorliegen, und bei dem Grad V dann Zerreißen und Gefäßabrisse mit lebensbedrohlichen Blutungen vorliegen.

In der Diagnostik folgt nach der Unfallanamnese die körperliche Inspektion und Untersuchung, und hier ist insbesondere auf Prellmarken zu achten, die bereits Hinweise auf spezielle Organverletzungen geben können. Es folgt dann die erste orientierende Ultraschalluntersuchung bereits bei der Erstversorgung im Schockraum.

Die CT Untersuchung ist dann der „Gold Standard“ bei einem Verdacht auf intra abdomielle Organverletzungen. Diese Untersuchung kann in wenigen Minuten die exakte Analyse der Verletzungen liefern.

Die wichtigste Blutuntersuchung wird durch die Bestimmung des Hb Wertes erbracht.

Die konservative Therapie der Verletzungen der parenchymatösen Organe steht im Vordergrund. Hierbei sind dann das Monitoring, die Kreislaufstabilisierung und die Intensiv-Überwachung die Grundpfeiler der modernen Therapie.

Durch diese Therapie kann überwiegend konservativ und „organerhaltend“ behandelt werden.

Muss aufgrund von anhaltenden Blutungen und einer Kreislaufinstabilität dennoch operiert werden, so steht ebenfalls die Organerhaltung an erster Stelle.

Teilresektionen, Kleben und Vernähen von Parenchymeinrissen und die Versorgung von Gefäßläsionen sind Maßnahmen der ersten Wahl. Bei Leberupturen muss auch die Möglichkeit des „packing“, das austampieren des Abdomens in Betracht gezogen werden, so kann dann im stabilisierten Intervall nach 24 bis 48 Stunden meist organerhaltend versorgt werden.

Speziell bei Nierenverletzungen und hier bei Harnleiter- und Nierenbecken-Läsionen kann mittels endoskopischer Katheter Einlage passager der Harnabfluss gesichert werden. Im Verlauf nach Behandlung einer Leber- oder Milzverletzung kann dann bei Kreislaufstabilität eine frühzeitige Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgen, die Sportkarenz ist abhängig von dem Ausmaß des Traumas, bis zu 6 Wochen sollte dann unbedingt eingehalten werden. ■

Spezialsprechstunden und Stationen

Ihr direkter Draht zu uns

AMBULANTE TERMINE IN DER KINDERKLINIK

Ambulanzen für Ernährungsmedizin, Gastroenterologie, Gerinnung, Gynäkologie, Nephrologie, Neurologie, Orthopädie, Rheumatologie, Stoffwechsel, Integrative und rehabilitative Pädiatrie:

Zentrale Terminvereinbarung Mo-Fr 10:00 - 14:00

Tel.: 089-4400-53163

Fax: 089-4400-57722

E-Mail: ambulanztermine.hauner@med.uni-muenchen.de

Weitere Spezialambulanzen erreichen Sie über folgende Telefonnummern:

Diabetologie und Endokrinologie:

Hämatologie und Onkologie:

Hämophiliezentrum:

Immunologie und Infektiologie:

Pulmonologie, Allergie und Asthma (CHA):

Privatambulanz:

Funktionsdiagnostik:

Atemteste:

EEG:

Kardiologie (EKG/Echo):

Schweissteste:

089-4400-52991 (Mo, Di, Do, Fr von 9.00 – 11.00)

089-4400-54499

089-4400-52853

089-4400-53931 (Mo-Fr 09:00-12:00, Mo-Do 14:00-16:00)

089-4400-57877 / -57878

089-4400-57700 (Sekretariat Prof. Dr. C. Klein)

089-4400-53691 Mo – Do 8.30 – 12.00

089-4400-52882 Mo-Do 8:00-8:30

kineeg@med.uni-muenchen.de

089-4400-52837

schweisstest@med.uni-muenchen.de

AMBULANTE TERMINE IN DER KINDERCHIRURGISCHEN KLINIK

Zentrale Terminvereinbarung

Terminvereinbarung Privatambulanz

089-4400-53145 (Mo-Fr 09:00-16:00)

089-4400-53101 (Sekretariat Prof. Dr. D. v. Schweinitz)

STATIONÄRE AUFNAHMEN / CASEMANAGEMENT:

Kinderklinik:

Kinderchirurgische Klinik:

Fax:

Email:

Mo – Fr 8:30 – 16:00

089-4400-53110

089-4400-53145

089-4400-53160

hauner.casemanagement@med.uni-muenchen.de

ihre Partner für Kinder-Medizin und Pflege

Allgemeine Privatambulanz

Prof. Dr. C. Klein

Allgemeinpädiatrische Notfall-Ambulanz

PD Dr. C. Bidlingmaier

Christiane Herzog Ambulanz (CHA) für Mukoviszidose, Pneumologie, Asthma & Allergologie

Prof. Dr. M. Griesse (Mukoviszidose und Pneumologie),

Prof. Dr. Dr. h.c. E. von Mutius (Asthma und Allergologie)

Bronchoskopie und Kanülensprechstunde, Nachsorge Intensivmedizin

Prof. Dr. T. Nicolai

Endokrinologie und Diabetologie

(Hormonsprechstunde / Diabeteszentrum (DDG))

Prof. Dr. H. Schmidt

Gastroenterologie und Hepatologie

Gastroenterologie: Prof. Dr. S. Koletzko

Hepatologie: Prof. Dr. P. Bufler

Care for Rare-Ambulanz (CRCHAuner)

Prof. Dr. C. Klein

Integrative und rehabilitative Pädiatrie

Rehabilitative Medizin: Prof. Dr. J. Rosenecker

Homöopathie: Dr. S. Kruse

Immunologie

Immundefektabambulanz (IDA) und Pädiatrische Rheumatologie

IDA: Dr. Fabian Hauck

Rheumatologie: PD Dr. A. Jansson

Infektiologie

Prof. Dr. J. Hübner

Kardiologie

Abt. für Kinderkardiologie-Großhadern

Prof. Dr. N. Haas

Kardiologische Ambulanz im Dr. v. Haunerschen Kinderspital:

Prof. Dr. R. Dalla Pozza

Lipidstoffwechsel und Ernährungsmedizin

Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. h.c. B. Koletzko

Nephrologie

PD Dr. B. Lange-Sperandio

Neurologie

Prof. Dr. F. Heinen

Epilepsie-Einheit: PD Dr. I. Borggraefe

Motorik: Prof. Dr. W. Müller-Felber

Entwicklungsneurologie: Dr. A. Enders

Stroke Unit: Dr. L. Gerstl

Onkologie, Hämatologie, Stammzelltransplantation und

Hämostaseologie

Prof. Dr. T. Feuchtinger

Station Intern 3: Dr. M. Döring

Onkologisch-Hämatologische Tagesklinik (OHTK): PD Dr. I. Schmid

Stammzelltransplantation (LAF): PD Dr. M. Albert

Hämostaseologie / Hämophiliezentrum: PD Dr. K. Kurnik

Palliativmedizin

Prof. Dr. M. Führer

Psychosomatik

PD Dr. K.H. Brisch

Stoffwechselkrankheiten und Angeborene Störungen des Metabolismus
PD Dr. E. Maier

Syndromologie und klinische Genetik
Prof. Dr. H. Schmidt

Kinderchirurgische Klinik

Allgemeine Privatsprechstunde
Prof. Dr. D. v. Schweinitz

Pädiatrisch-Plastische Sprechstunde
OÄ Dr. B. Häberle, Fr. Dr. L. Wanie,
Fr. Dr. A. Pohl

Kinderurologische Sprechstunde
Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.G. Dietz, OÄ Dr. med. M. Heinrich,
OA Dr. M. Lehner, Fr. Dr. K. Becker

Kindertraumatologische Sprechstunde
Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.G. Dietz, Frau OÄ Dr. C. Menzel,
OA Dr. M. Lehner

Kraniospinale Kinderchirurgie (prä-mature Nahtsynostosen, Plagiozephalus, Hydrozephalus und Spina bifida)
OA Dr. M. Lehner, Fr. Dr. D. Wendling, Dr. Chr. Güth

Viszeralchirurgische Sprechstunde
OÄ Dr. M. Heinrich, OÄ Fr. Dr. B. Häberle, OA Dr. J. Hubertus,
Fr. Dr. A. Pohl, Fr. Dr. K. Becker

Trichterbrust
Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.G. Dietz, Dr. F. Bergmann

Funktionsdiagnostik von Blase und Enddarm
OÄ Dr. med. M. Heinrich, Fr. Dr. A. Pohl

Spezialärztliche Betreuung in Kooperation mit anderen Kliniken des KUM im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Kindergynäkologische Sprechstunde
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Terminvereinbarung: 089-4400 - 53163 tgl. 10.00 – 14.00

Kinderradiologie
Institut für Klinische Radiologie, Dr. B. Kammer
Terminvereinbarung: 089-4400-57823

Nuklearmedizin im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Prof. Dr. T. Pfluger
Terminvereinbarung: 089-44005-2772

Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum im Dr. von Haunerschen Kinderspital (iSPZ Hauner) in „Trägerschaft des Landesverband Bayern für körper- und mehrfachbehinderte Menschen - LVKM“

Leitstelle iSPZ Hauner, Terminvergabe Tel. 089-552734-0
www.ispz-hauner.de
Leitung iSPZ Hauner: Prof. Dr. med. F. Heinen
Schwerpunkte Kinderneurologie und komplexe chronische Erkrankungen unter der Supervision der Spezialisten im Dr. von Haunerschen Kinderspital

STATIONEN

Pflegebereichsleitung Anett Sander
I) Pädiatrische Klinik

Station Intern 1
Schwerpunkte: Nephrologie, Neurologie, Epilepsieeinheit, Gastroenterologie
Pflegerische Stationsleitung: Annett Hupfer

Station Intern 3
Schwerpunkte: Onkologie/Hämatologie
Pflegerische Abteilungsleitung: Carmen Mayr

LAF / Stammzelltransplantation
Pflegerische Abteilungsleitung: Carmen Mayr

Station Intern 4
Schwerpunkte: Immunologie, Stoffwechsel, Infektiologie, Allergologie, Pädiatrie, Privatstation
Pflegerische Stationsleitung: Mihaela Klott

Station Intern 5
Schwerpunkte: Pneumologie, Infektiologie, Immunologie, Allergologie, Mukoviszidose
Pflegerische Stationsleitung: Isabell Gurski

Station Intern Säugling
Pflegerische Stationsleitung: Franziska Wimmer

Station Pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie
Pflegerische Stationsleitung: Gabriele Boßle

Interdisziplinäre Tagesstation Tel.: 089-4400-52913

II) Kinderchirurgische Klinik

Station Chirurgie 2 Tel. 089-4400 53112
Ärztliche Leitung: Fr. Dr. B. Häberle, Dr. F. Bergmann,
Dr. J. Hubertus
Pflegerische Stationsleitung: Ute Olbertz

Station Chirurgie 3 (privat) Tel. 089-4400 53106
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. D. v. Schweinitz
Pflegerische Stationsleitung: Ute Olbertz

Interdisziplinäre Tagesstation Tel.: 089-4400-52913

III) Intensivstationen und Intermediate Care Stationen:

Neonatologie, NIPS, Tel. 089-4400-53130
Ärztliche Leitung: Fr. Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczeny,
Dr. G. Münch.
Pflegerische Stationsleitung: Karin Müller

Neonatologie, 1. UFK Maistr., Tel. 089-4400-54589
Ärztliche Leitung: Fr. Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczeny,
Dr. G. Münch.
Pflegerische Stationsleitung: Petra Kyré

HaNa (Hauner Nachsorge)
Ärztliche Leitung: Dr. M. von Poblitzki
089-4400-54132, 089-4400-54146

Monitorstation und Kinderzimmer, 1 UFK Maistr.
Pflegerische Stationsleitung: Margit Morariu

Neonatologie, Frauenklinik GH, Tel. 089-4400-72802
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. A. Flemmer
Pflegerische Stationsleitung: Miriam Müller

Interdisziplinäre Kinderintensivstation KIPS / Pediatric Stroke Unit
Tel. 089-4400-52704 – Stroke Unit: 089-4400-57950
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. T. Nicolai
Pflegerische Stationsleitung: Beate Kleine

Herzlichen Dank an die Vereinigung der Rundhölzer und
Forstdienstleister e. V., die uns wie letztes Jahr Christbäume
für den Hörsaal und die Stationen spenden.
Nicht nur die Kinder Klinik werden beschenkt, dieses Jahr
bekommt auch das Projekt Omnibus einen Baum.



Personalia

Facharzt:

Dr. Tanja Bittner

Dr. Judith Haasters

Dr. Sarah Ulrich

Dr. Michael Staudigl

Zusatzbezeichnungen:

Frau Dr. Felicitas Nagel hat erfolgreich die Prüfung zur Zusatzbezeichnung Kinderpneumologie abgelegt.

Sonstiges:

Prof. Dr. Andreas Flemmer hat den Ruf auf die W2-Professur Neonatologie am Klinikum der LMU München angenommen.

Herr Dr. F. Hauck hat die Prüfung zum Fachimmunologen mit Diagnostikbefähigung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie erlangt.

Herr PD Dr. Christoph Bidlingmaier wurde bei der Mitgliederversammlung der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung am 14.10.2016 in Würzburg für weitere 4 Jahre im Amt als Schriftführer/Sekretär bestätigt.



Herr Prof. Karl Heinz Brisch hat seit 01. Oktober 2016 den weltweit ersten Lehrstuhl für „Early Life Care“ an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg inne und ist dort auch der Vorstand des gleichnamigen Forschungsinstituts.

Fr. Katja Landgraf-Rauf, PhD, Post-Doc in der Forschungsgruppe AG Allergie/Immunologie von Fr. Prof. Schaub, hat einen Forschungsantrag (Immunregulation bei verschiedenen Asthma Phänotypen) von der Friedrich-Baur-Stiftung bewilligt bekommen.

Fr. Prof. Dr. Schaub wurde in den Wissenschaftlichen Beirat der DGAKI gewählt.

Prof. Dr. Sibylle Koletzko in das International Advisory Board von The Lancet Gastroenterology and Hepatology berufen.

Preise und Ehrungen

Fr. Prof. Dr. med. Bianca Schaub hat den diesjährigen renommierten Forschungspreis der DGAKI (Dt. Gesellschaft für Allergie und Klinik Immunologie) gewonnen, der alle 3 Jahre als Auszeichnung besonders hochrangiger wissenschaftlicher Arbeiten auf dem Gebiet der Allergologie und klinischen Immunologie verliehen wird. Fr. Prof. Schaub wurde für Ihre Arbeiten zu „Allergische Erkrankungen im Kindesalter: Immunmechanismen während der Krankheitsentstehung“ am 29. Sept 2016 auf dem Dt. Allergiekongress in Berlin geehrt.



Prof. Harald Renz, Präsident der DGAKI und Fr. Prof. Dr. Bianca Schaub, Preisträgerin bei der Verleihung des DGAKI Forschungspreises beim DAK Kongress 2016 in Berlin.

Tobias Reicherzer hat für den Abstract „Phenotype of lung Mesenchymal Stromal Cells predicts severity of BPD in extremely preterm infants“ den Bengt-Robertson-Award der European Society of Paediatric Research (ESPR) gewonnen. Die Arbeit entstand in der Neonatologie Großhadern in Zusammenarbeit u.a. mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (PD Dr. med Harald Ehrhardt, Gießen) und dem Comprehensive Pneumology Center (CPC). Die Verleihung fand auf dem diesjährigen Kongress der European Academy of Paediatric Societies in Genf statt.

Kinderchirurgische Klinik

Neuer leitender Oberarzt der kinderchirurgischen Klinik ist seit 1.10.2016 *Herr Priv. Doz. Dr. Jochen Hubertus*. Er folgt Herrn Prof. Dr. H.G. Dietz, der zum 30.9.2016 in den Ruhestand ging.

Frau Dr. K. Becker und *Frau A. Pohl* sind zu Funktionsoberärztinnen ernannt worden. ■

Krankenzimmerwände

H o m m a g e a n e i n a l t e s H a u s

von August Lichtblau

Fremd stehen sie da,
klamm, kalt und kahl,
weiß und sauber,
still.

Nüchtern und hoch wie Festungen.
Sie stoßen ab.
Die Augen meiden sie.
Sie hallen,
die Ohren fürchten ihre Stimmen.

Erst im gelben Schein des Abendlichtes
beginnen sie – wortlos und unvernünftig –
zu umhüllen,
zu umfassen.
Noch sind es kühle Arme
für Mutter und Kind,
für Leid.
Fremder Schutz. Doch Schutz.

Sie warten geduldig,
wissend,
dass das erste Wort
sie treffen wird
doch nicht mehr verletzt.

Sie waren verzweifelt,
haben mitgetragen,
mitgestöhnt, mitgeweint,
geschrien in vielen Sprachen.
Wurden and'rer statt
geschlagen, getreten
bespuckt, verflucht
verdammt.

Gottes und vieler Götter Namen
nicht nur in Demut
genannt.
Nachts verwandeln sie sich
in willkommene Zuhörer,
in Tröster,
in Zeugen so manchen Schwures, Verzichtes.
Lassen sich anstarren,
halten jedem Blicke stand.

In ihrer Stille regen sie zum Reden an:
„Warum MEIN Kind? Warum ich“
Enzyklopädien von Fragen
an sie gerichtet.
Bedingungslos ihre Treue.
Geheimnisse bewahrend.

Sie werden zu Vertrauten,
besiegeln Vereinbarungen,
weisen auf Pfade der Hoffnung.
Hoffnungen als Geister der Fenster,
des Glases, des wechselnden Lichtes
– trügerisch zerbrechlich.

Verbündete Wände werden weich
ihre Kühle beruhigt, besänftigt,
lässt Augen in ihrem Schutze schließen.

Zuletzt, im ewigen Wandel
begleiten Wände als:
Verabschiedete
Bedankte
Erlösende
Vergessene.



Prof. Dr. med. Hans-Georg Dietz emeritiert

Am 29.7.2016 beendete Prof. Dr. H.G. Dietz mit einer Abschiedsvorlesung seine 37-jährige Tätigkeit als Kinderchirurg an der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Seine ersten Kontakte zur Klinik entstanden 1974 durch seine experimentelle Dissertationsarbeit zur extrakorporalen Perfusion von Rattenlebern unter der Leitung von Dr. F. A. Zimmermann und der damalige Direktor der Klinik Prof. Dr. W. Ch. Hecker war wohl von ihm so überzeugt, dass er ihm nach Ableistung seines Wehrdienstes spontan eine Assistentenstelle zum 1.8.1979 anbot. Da könnte mancher heutzutage von träumen, dass er ohne Bewerbung eine Stelle an einer Universitätsklinik bekommt. Die ersten Jahre waren von der üblichen Rotation über Krankenstationen, Ambulanz, Intensivstation und 6 Monaten Pädiatrie gekennzeichnet. Da es zu damaliger Zeit keinen eigenen Facharzt für Kinderchirurgie gab und die Kinderchirurgie noch ein Teilgebiet der Chirurgie war, waren 3 Jahre Erwachsenen Chirurgie für den Facharzt zu absolvieren. Diese Zeit leistete Prof. Dietz im Klinikum r. d. Isar mit Schwerpunkt Traumatologie und an der Maria Theresia Klinik ab. Seine Ernennung zum Oberarzt erfolgte 1984. Da zu damaliger Zeit die Kinderchirurgische Klinik bereits in Unterabteilungen gegliedert war und 1984 durch Weggang von Prof. A. Holschneider die Traumatologie vakant war, wurde Prof. Dietz deren Leitung übertragen. Nächster Schritt in seiner akademischen Laufbahn war die Habilitation 1989 zum Thema „experimentelle Studien zum Zwerchfellersatz“. 1988 verstarb der Leiter der Kinderurologie Prof. K. Devens und Prof. Dietz musste diese Abteilung auf Grund eines damaligen Personalengpasses übernehmen. Dieser Spagat zwischen Traumatologie und Urologie war bis zu seiner nunmehrigen Emeritierung kennzeichnend für seinen klinischen Weg. Es gelang ihm in beiden ja doch so konträren Bereichen sowohl in den jeweiligen Fachgesellschaften als auch im klinischen Alltag sich als anerkannter Fachmann zu etablieren. Vorträge, Publikationen, Organisation von Symposien und das Hospitieren in anderen Kliniken trugen hierzu wesentlich bei und ermöglichten auch, dass unsere Klinik hier stets auf dem neuesten Stand war. Eine enge Zusammenarbeit mit der Kinderchirurgie in Mostar

(Bosnien und Herzegowina) seit 2003 besteht bis heute und als Dank für seine Unterstützung der dortigen Klinik wurde ihm 2007 die Ehrendoktorwürde der Universität Mostar verliehen.

Offensichtlich reichte ihm dieses Auslandsengagement nicht und so führten ihn seit 2005 jährliche Reisen nach Tansania, um dort mit Rat und Tat die Kinderchirurgie zu unterstützen. Auch diese Aktivitäten dauern noch an, die nächste Reise ist für Ende dieses Jahres vorgesehen und falls jemand das Bedürfnis verspürt finanziell diese praktizierte „Entwicklungshilfe“ zu unterstützen, so sind Spenden hoch willkommen.

Seine Kontinuität im Berufsleben zeigt sich aber auch in der Tatsache, dass Prof. Dietz unter drei Klinikdirektoren (Prof. Hecker, Prof. Joppich und Prof. v. Schweinitz) leitender Oberarzt war und das äußerst wichtige Bindeglied zwischen Assistenten und Klinikdirektor darstellte. Das ist sowohl für einen Klinikchef und seine Mitarbeiter als auch einen prosperierenden Klinikbetrieb von essentieller Bedeutung und zeugt von Verständnis für die Probleme beider Seiten. Diese soziale Kompetenz bewies er auch bei allen Interaktionen zwischen dem pflegerischen und ärztlichen Sektor, den bekanntlich zwei entscheidenden Standbeinen einer modernen Klinik.

So wundert es nicht, dass bei seiner Abschiedsvorlesung „Vom 20. ins 21. Jahrhundert Kinderchirurgie im Hauner“ der Hörsaal voll war und mancher der Anwesenden sich so seine Gedanken gemacht hat wie diese Lücke ausgefüllt werden wird. Diese Lücke ist aber auch als Chance für jüngere Kollegen zu sehen die gesetzten großen Fußstapfen auszufüllen und nicht darauf zu bauen, dass der Haunergeist das schon richten wird.

In diesem Sinne alles Gute dem Emeritus, auf dass seine Aktivität in Zukunft ungebrochen bleibt und er auch der Welt jenseits der Medizin mehr Aufmerksamkeit schenken kann.

Rainer Grantzow



Vom Zuhörer zum Sänger

Ahmad Abbas und Yehudi Menuhin *Live Music Now*

Astrid Simader und Anna-Franziska von Schweinitz

Nach einer atemberaubenden Rettungsaktion werden zwei zwischen Leben und Tod schwebende Geschwister in das Dr. von Haunersche Kinderspital eingeliefert. Bei einem Angriff in Syrien haben sie sich Verbrennungen schlimmster Art zugezogen und werden nun über Monate wieder zurück ins Leben geholt. Der Tag an dem die Geschwister zum ersten Mal ins Freie dürfen, werden viele Menschen nicht vergessen: Zuerst natürlich die beiden Patienten und ihr zur Betreuung mitgereister Vetter; die Ärzte, die in unzähligen kleinen und großen Eingriffen verbrannte Haut entfernten und transplantierten; das Pflegepersonal, das sich ausdauernd um die Jugendlichen kümmerte. Auch den Autorinnen dieses Artikels blieb der Tag im Gedächtnis, denn es gab einen Anlass für den Ausflug in den Innenhof der Klinik: ein Konzert des Blechbläserquintetts „The Red Socks“. Florian Mayrhofer, der Tubist des Ensembles, ausgewählt von Yehudi Menuhin *Live Music Now* für solche Konzerte, erinnert sich noch gut an seinen Auftritt.

Vier Jahre später treffen wir den Tubisten wieder zu einem Konzert in der Klinik, diesmal mit Andreas Winkler an der steirischen Harmonika. Nicht nur die Tatsache, dass Florian Mayrhofer selbst monatelang im Haunerschen lag, motiviert ihn zu diesen Konzerten. Sondern eben auch jenes

Erlebnis vor vier Jahren, das er noch genau erinnert: Da saßen die beiden Geschwister in Rollstühlen im Schatten, die Körper in grüne Einmalkleidung gehüllt. Wegen des Mundschutzes waren nur die Augen zu sehen. Ob die Musiker spürten, was in dieser Sommerstunde am Nachmittag des 5. Juli 2012 seinen Anfang nahm?

Es dauerte ein bisschen, bis es für alle sicht- und hörbar wurde: Ahmad, der ältere der beiden Geschwister, lebte auf die monatlichen Konzerte hin. Weder den „Zirkus Saitini“, noch die „Herbstdult“ ließ er aus, auch nicht „Huraxdax“ oder das Konzert „Ein Haydn-Spaß“ – eine vollkommen neue Welt öffnete sich ihm hier. Er beobachtete junge Musiker, kaum älter als er selbst und lernte Instrumente kennen, von deren Existenz er bis dahin nichts wusste. Er erlebte am eigenen Leib, wie Musik – zumal, wenn man als Zuhörer das Musizieren live miterlebt – durch Mark und Bein geht, welche Erschütterungen sie auslöst, wie Melodien Erinnerungen wachrufen, wie schnell Musik den Zuhörer in ganz andere Welten entführt. Die Eindrücke müssen so stark gewesen sein, dass Ahmad bis heute zu den Klinikkonzerten kommt und sich als Konzerthelfer einbringt, wenn er es mit der Schule oder seiner Ausbildung vereinbaren kann. Ahmad Abbas entdeckte nicht nur die Freude, Musik zu hören, son-



dern er entdeckte die Freude, selbst Musik zu machen. Er entdeckte seine Stimme und sah, was diese Stimme bei anderen auslöst. Ahmad Abbas, der verummte Patient jenes heißen Julinachmittags lernt singen, er tritt neben Schule und Ausbildung in Opern-Projekten auf und gründet einen eigenen Chor, den „Syrischen Friedenschor“. Junge Leute, die kriegsrische Ereignisse und die Not in ihren Heimatländern nach München verschlagen haben, musizieren zusam-

men, trösten sich gegenseitig und sprechen ihren Zuhörern Mut zu. So ermutigend ist diese Geschichte, dass der Chor beim „Tag der offenen Tür“ der Bundesregierung auftrat und den Bundespräsidenten begeisterte.

Musik heilt, Musik tröstet, Musik bringt Freude – diese Idee des Geigers Yehudi Menuhin, die hinter der Arbeit der 20 Live Music Now-Vereine in Deutschland steht, haben wohl wenige Menschen besser verstanden als Ahmad Abbas.

Fahrt nach Gut Immling

Wie immer bestens organisiert ermöglichte der Inner Wheel Club München, auf Initiative von Frau Dagmar Schleich, im April einen Ausflug zu der hinreißenden Aufführung des Musicals Cats für unsere chronisch kranken Patienten und deren Eltern. Durch die besonders ansprechende Darbietung des Jugendensembles wurden die Zuhörer in eine zauberhafte Welt entführt. Allein die Hin und Rückfahrt durch die wunderbare Chiemgauer Landschaft war ein beeindruckendes Erlebnis. Ein extra bestellter Bus holte uns direkt an der Klinik ab. Schon unterwegs wurden wir zu unserer Freude kulinarisch verwöhnt. Alles in allem, ein großartiges, bereicherndes Vergnügen! Danke für den wunderbaren Tag!





Das ganze Jahr hindurch veranstaltet YEHUDI MENUHIN LIVE MUSIC NOW Konzerte im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Patienten, Angehörige und Pflegepersonal erleben hier hohe musikalische Qualität in durch Spenden finanzierten Aufführungen, in der Regel am 1. Donnerstag im Monat,

**Donnerstag, 15 Uhr in der Onkologischen Tagesklinik und
Donnerstag, 16 Uhr zwischen den Stationen Chirurgie 2 und 3**

Die nächsten Konzerte:

- 5.1. White Christmas
Sarah Mettenleiter, Jazzgesang und Josef Reßle, Klavier
- 2.2. Finger-Karneval
Ani und Nia Sulkhanishvili, Klavier
- 2.3. Mozart für Kinder
Enigma Saxophon Duo: Claus Hierluksch und Ricarda Fuß
- 6.4. Weltmusik mit dem Duo Modéré
Adrian Planitz, Saxophon und Zdravko Zivkovic, Akkordeon
- 4.5. Fuchs und Huhn. Kein Drama
Florian Mayrhofer, steirische Harmonika und Andreas Winkler, Tuba
- 1.6. Max auf Weltreise
Trio Adésa: Raphael Sirch, Johannes Stefaniak und Laurens Zimpel, Fagott
- 6.7. Saxophon und Marimbaphon, eine unglaubliche Freundschaft
Claudia Jope, Saxophon und Patrick Stapleton, Marimbaphon
- 3.8. Julias Zeitreise
Julia Malischke, Gitarre
- 7.9. Jazz erst recht!
Natalie Elwood, Jazzgesang und Josef Reßle, Klavier
- 5.10. Gullivers Reisen
Chordon Blue: Lisa Schöttl, Hackbrett, Anna Voß, Harfe und Patrick Hollnberger, Kontrabaß
- 2.11. Die Schöne und das Biest
Isabella Homann, Hannah Jacobs und Relja Kalapis, Fagott

Diese Konzerte werden durch Spenden ermöglicht, für die wir folgenden Spendern danken:
Dr. Rudolf und Christa Castringius Kinder- und Jugend-Stiftung
Otto Beisheim-Stiftung
Gilead Sciences GmbH
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG

www.livemusicnow.de

Bankhaus Donner & Reuschel, BIC: CHDBDEHHXXX, IBAN: DE21 2003 0300 0257 0300 00

Roche-Mitarbeitende spenden über 12.000 Euro an den Hauner Verein!

Rund 1.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Roche in Deutschland nahmen am globalen Benefizlauf „Roche Children's Walk“ teil und sammelten an allen deutschen Standorten Spenden in Höhe von insgesamt 37.780 Euro. Mit ihrer Spende unterstützen die Roche-Mitarbeitenden in diesem Jahr drei Organisationen, die sich um schwer kranke Kinder und Jugendliche kümmern.

Es handelt sich dabei um den Verein „Neuro-Kids - Neurologisch erkrankte Kinder“ in Mannheim, das Kinderhaus Luf-tikus in Baiersbronn sowie den Hauner Verein in München.

Wir danken allen Roche Mitarbeitern an den Standorten Penzberg, Mannheim und Grenzach für die großartige Unterstützung, die in dieser Höhe nur Dank der Großzügigkeit vieler Mitarbeiter zu Stande kommen konnte!

Die Summe fließt in den Ausbau des Therapie-Hofes in der Haydnstr. für entwicklungsverzögerte und behinderte Kinder am iSPZ.



v.r.n.l.:

Lena Raditsch, Mitglied des ROMIUS Stiftungsvorstandes, Ute Breuer, Physiotherapeutin, Prof. Dr. Florian Heinen, Leiter der Neurologie und des iSPZs, Prof.Dr.Dr.hc.mult Dieter Adam, 1. Vorsitzender Hauner Verein und Kinder des iSPZs.

Angelos Kirianes – ein liebgewonnener Förderer des Hauner Vereins



Herr Kirianes, seit vielen Jahren engagierter Spender des Hauner Vereins kam im Spätherbst zu Besuch, um die von ihm und weiteren Spendern geförderten Projekte in Augenschein zu nehmen!

Physiotherapeutin Verena Schulte zeigte die vielfachen Einsatzmöglichkeiten der mobilen Wii Stationen und betonte die enorme Wichtigkeit des Sprachcomputers Tobii als Ausdrucksmittel für z.B. langzeitbeatmete Kinder und Stationsärztin Dr. Isabell Fischer demonstrierte im Schockraum den Venenscanner AccuVen!

Wir danken Herrn Kirianes sehr, sehr herzlich für sein Engagement und seine spontane Zusage, den kaputten Touchscreenmonitor am "Power-Tower" vor dem Ultraschall zu finanzieren, damit die Wartezeiten für die Kinder auch dort wieder kurzweiliger werden!

"Community Days"

Der stark frequentierte und deshalb auch leicht rampo-nierte Spielplatz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals kam in Genuss eines "Community Days" durch die Unter-nnehmensberatungsfirma Bain & Company Germany.

Vier Stunden wurde der Spielplatz von 10 Mitarbei-tern auf Hochglanz poliert, so dass die Kinder viele un-beschwerte Stunden auf einem herzeigbaren und gut bespielbaren Spielplatz der Klinik verbringen konnten!

Wir danken sehr herzlich für die Intensivpflege wie wir sie so überhaupt noch nie hatten und hoffen auf viele weitere "Community Days"!!



Sixt-Kinderwiesn



Auch in diesem Jahr waren "unsere" Hauner Kinder und Jugendlichen zur Sixt-Kinderwiesn eingeladen. Ein großes Programm wartete bei schönstem Wetter auf uns. Im "Weißbiergarten" von Edmund Radlinger wurde uns nicht nur ein Buffet offeriert, sondern wir durften in einem – von den Sixt Mitarbeiterinnen – entzückend geschmückten "Café Mohrenkopf" bei Kakao und Süßem, Zaubern und Musik direkt weiter feiern, bevor es dann zum Karussell fahren ging. Für Groß und Klein war alles geboten: Geisterbahn, Kreoline, Wilde Maus, Zugspitzbahn, Kinderkarussell... Alle Kinder hatten großen Spaß und wir danken Frau Sixt sehr herzlich, dass Sie in diesem schwierigen Jahr den Mut hatte, die Kinderwiesn stattfinden zu lassen und wir wieder dabei sein durften!

Kinderkrebshilfe Bayern unterstützt den Hauner Verein bei der Kinderbücherei und der Anschaffung eines Venenscanners

Der Wunsch aller war und ist es, die Wartebereiche der Ambulanzen kinderfreundlicher zu gestalten. Die Kinderkrebshilfe Bayern mit Ute Horning als 1. Vorsitzenden unterstützen dieses Anliegen mit einer Spende speziell für die Anschaffung von Büchern für ausländische Patienten.

Sophie Impérato, engagierte Ehrenamtliche der Kinderbücherei und Guggy Borgolte vom Hauner Verein dankten im Namen aller kleinen und großen Patienten, denen diese



sinnvolle Anschaffung zu Gute kommt!

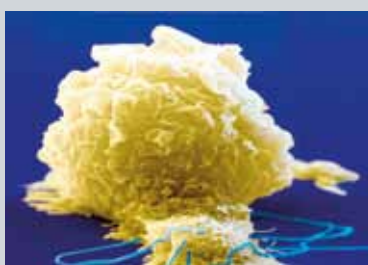
Wir – und auch besonders alle Kinder der Intensivsta-



tion KIPS – danken der Kinderkrebshilfe auch für die spontane Zusage, die Anschaffung eines Venenscanners für die Intensivstation zu unterstützen und den fehlenden Betrag zu übernehmen. Diese sinnvolle Anschaffung verkürzt so manche intensive Venensuche – zur Erleichterung der Kinder!

Schon gewusst?

Ein Viertel der Infektionskrankheiten, von denen Kinder bis zum 5. Lebensjahr am stärksten gefährdet sind, ließe sich lt. Schätzungen der WHO durch Impfungen vermeiden. Das gilt auch für die Industrieländer, in denen sich eine bedrohliche Entwicklung abzeichnet. Denn Infektionserreger besitzen die Fähigkeit Strategien zu entwickeln, mit denen sie die Abwehrmechanismen des menschlichen Immunsystems austricksen können.



Sie sind so in der Lage, neue aggressivere Strukturen zu entwickeln, die bis dato unbekannte Krankheitsbilder beim Menschen auslösen können.

Das ist die Ursache dafür, dass trotz der in den letzten Jahrzehnten großen Fortschritte in der Medizin der endgültige Erfolg bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten nicht gelungen ist. Vielmehr wurden in den letzten 30 Jahren des 20. Jahrhunderts 21 neue, für den Menschen infektiöse, Erreger entdeckt.

Fresszelle des menschlichen Immunsystems (Makrophage).



Hauner Verein

Verein zur Unterstützung des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals e.V.



Liebe Freunde und Förderer des Hauner Vereins,

dieses Weihnachtsfest wird Frühchen Emily noch nicht zuhause feiern dürfen!
Es sind noch zu viele unterstützende Maßnahmen von Seiten der „Haunerschen“ nötig,
um unbeschwert und ohne Folgen seiner Sturzgeburt zukünftig leben zu können.

Leider stehen nicht für alle künftigen Maßnahmen und Förderungen, die für Emily sinnvoll wären,
auch ausreichend Gelder zur Verfügung.

So wünschen sich z.B. unsere Physio- und Ergotherapeuten im integrierten sozialpädiatrischen Zentrum (iSPZ) eine **begrünte Außenfläche mit Spielgeräten**, in der sie an warmen Tagen mit den entwicklungsverzögerten und behinderten Kindern die Wahrnehmung, Koordination, Grob- und Feinmotorik und Kraft abwechslungsreich beüben können.

Bitte helfen Sie uns mit einer Spende diese therapeutisch nutzbare Außenfläche zu verwirklichen oder unterstützen Sie andere Projekte des Hauner Vereins, die Sie auf der neu gestalteten Webseite des Vereins finden. Emily und weitere Hunderte von betroffenen Kindern mit ihren Eltern wären Ihnen dafür von Herzen dankbar!

Ein schönes Weihnachtsfest wünscht Ihnen

Prof. Dr. Dr. Dr. hc.mult Dieter Adam



Verein zur Unterstützung des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals e.V.
(Vereinsregister-Nr.: VR446 Amtsgericht-Registergericht München)

Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam, 1. Vorsitzender,
Lindwurmstraße 4 · 80337 München · Telefon 089/64 24 95 95 · Telefax 089/64 24 95 97
Prof. Dr. R. Grantzow, 2. Vorsitzender · Reiner Becker, Schatzmeister · PD Dr. med. Ingo Borggräfe, Schriftführer
Postgiraomt München, Kto.-Nr. 4515-808, BLZ 700 100 80 · apoBank München, Kto.-Nr. 265 99 99, BLZ 300 606 01

